

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Sunosi 75 mg филмирани таблетки

Sunosi 150 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Sunosi 75 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа солриамфетол хидрохлорид, еквивалентно на 75 mg солриамфетол (solriamfetol).

Sunosi 150 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа солриамфетол хидрохлорид, еквивалентно на 150 mg солриамфетол (solriamfetol).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Sunosi 75 mg филмирани таблетки

Жълта до тъмножълта продълговата таблетка, 7,6 mm × 4,4 mm, с вдлъбнато релефно означение „75“ от едната страна и с делителна черта от обратната страна.

Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

Sunosi 150 mg филмирани таблетки

Жълта продълговата таблетка, 9,5 mm × 5,6 mm, с вдлъбнато релефно означение „150“ от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Sunosi е показан за подобряване на състоянието на будност и намаляване на прекомерната дневна сънливост при възрастни пациенти с нарколепсия (със или без катаплексия).

Sunosi е показан за подобряване на състоянието на будност и намаляване на прекомерната дневна сънливост (ПДС) при възрастни пациенти с обструктивна сънна апнея (ОСА), чиято ПДС не се лекува задоволително с първична терапия за ОСА, като непрекъснато положително налягане в дихателните пътища (continuous positive airway pressure, CPAP).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне от медицински специалист с опит в лечението на нарколепсия или ОСА.

Sunosi не е терапия за подлежащата обструкция на въздушните пътища при пациенти с ОСА. Първичната терапия за ОСА трябва да продължи при тези пациенти.

Кръвното налягане и сърдечната честота трябва да бъдат оценени преди започване на лечение със солриамфетол и трябва да се наблюдават периодично по време на лечението, особено след повишаване на дозата. Предварително съществуващата хипертония трябва да се контролира преди започване на лечение със солриамфетол, като се подхожда предпазливо при лечение на пациенти в по-висок риск от МАСЕ, особено пациенти с предварително съществуваща хипертония, пациенти с известно сърдечносъдово или мозъчносъдово заболяване и пациенти в старческа възраст.

Необходимостта от продължаване на лечението със солриамфетол трябва да се оценява периодично. Ако пациент получи повишаване на кръвното налягане или сърдечната честота, които не могат да се контролират с понижаване на дозата солриамфетол или с друга подходяща медицинска намеса, трябва да се обмисли спиране на солриамфетол. Трябва да се подхожда предпазливо, когато се използват други лекарствени продукти, които повишават кръвното налягане и сърдечната честота (вж. точка 4.5).

Дозировка

Нарколепсия

Препоръчителната начална доза е 75 mg веднъж дневно, при събуждане. Ако е клинично показано при пациенти с по-тежки нива на сънливост, може да се обмисли начална доза от 150 mg. В зависимост от клиничния отговор дозата може да бъде титрирана до по-високо ниво чрез удвояване на интервали от най-малко 3 дни, като препоръчителната максимална дневна доза е 150 mg веднъж дневно

ОСА

Препоръчителната начална доза е 37,5 mg веднъж дневно, при събуждане. В зависимост от клиничния отговор дозата може да бъде титрирана до по-високо ниво чрез удвояване на интервали от най-малко 3 дни, като препоръчителната максимална дневна доза е 150 mg веднъж дневно.

Sunosi може да се приема със или без храна.

Трябва да се избягва приемане на Sunosi по-малко от 9 часа преди лягане, тъй като може да се засегне нощният сън.

Дългосрочно приложение

Необходимостта от дългосрочно лечение и подходящата доза трябва да се оценяват периодично по време на продължително лечение при пациентите, на които е предписан солриамфетол.

Специални популации

Старческа възраст (> 65 години)

Има ограничени данни при пациенти в старческа възраст. Трябва да се обмисли приложение на по-ниски дози и внимателно наблюдение при тази популация (вж. точка 4.4). Солриамфетол се елиминира предимно чрез бъбреците и тъй като е по-вероятно пациентите в старческа възраст да имат понижена бъбречна функция, може да се наложи дозата да се коригира въз основа на креатининовия клирънс при тези пациенти.

Бъбречно увреждане

Леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 60-89 ml/min): Не е необходима корекция на дозата.

Умерено тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-59 ml/min): Препоръчителната начална доза е 37,5 mg веднъж дневно. Дозата може да бъде повишена до максимум 75 mg веднъж дневно след 5 дни.

Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15-29 ml/min): Препоръчителната доза е 37,5 mg веднъж дневно.

Терминална бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 15 ml/min): Солриамфетол не се препоръчва за употреба при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Sunosi при деца и юноши (на възраст < 18 години) все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Sunosi е за перорално приложение.

За прилагане на доза от 37,5 mg може да се раздели наполовина по делителната черта таблетка от 75 mg.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Инфаркт на миокарда през предходната година, нестабилна стенокардия, неконтролирана хипертония, сериозни сърдечни аритмии и други сериозни проблеми със сърцето.
- Съпътстваща употреба на моноаминооксидазни инхибитори (MAO инхибитори) или в рамките на 14 дни след прекратяване на лечението с MAO инхибитори (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Психични симптоми

Солриамфетол не е оценяван при пациенти с анамнеза за или със съпътстваща психоза или биполярни разстройства. Трябва да се подхожда предпазливо, когато се лекуват такива пациенти, поради психичните нежелани реакции, които биха могли да обострят симптомите (напр. манийни епизоди) на предварително съществуващи психични нарушения.

Пациентите, лекувани със солриамфетол, трябва да се наблюдават внимателно за нежелани реакции като тревожност, безсъние и раздразнителност. Тези нежелани реакции се наблюдават често при започване на лечението, но обикновено отшумяват с продължаването му. Ако тези симптоми персистират или се влошат, трябва да се обмисли намаляване на дозата или спиране на приложението.

Кръвно налягане и сърдечна честота

Анализите на данните от клиничните изпитвания показват, че лечението със солриамфетол повишава систолното кръвно налягане, диастолното кръвно налягане и сърдечната честота по дозозависим начин.

Епидемиологичните данни показват, че хроничните повишения на кръвното налягане увеличават риска от значимо нежелано сърдечносъдово събитие (major adverse cardiovascular event, MACE), включително инсулт, инфаркт и сърдечносъдова смърт. Степента на увеличение на абсолютния риск зависи от повишението на кръвното налягане и подлежащия риск от MACE в лекуваната популация. Много пациенти с нарколепсия и ОСА имат множество рискови фактори за MACE, включително хипертония, диабет, хиперлипидемия и висок индекс на телесната маса (body mass index, BMI).

Употребата при пациенти с нестабилно сърдечносъдово заболяване, сериозни сърдечни аритмии или други сериозни проблеми със сърцето е противопоказана (вж. точка 4.3).

Пациентите с умерено или тежко бъбречно увреждане може да са в по-висок риск от повишаване на кръвното налягане и сърдечната честота поради удължения полуживот на солриамфетол.

Злоупотреба

Sunosi е оценен в едно проучване за потенциала за злоупотреба при хора и показва нисък потенциал за злоупотреба. Резултатите от това клинично проучване показват, че солриамфетол има скорове за „харесване на лекарството“ по-високи от плацебо, но общо взето подобни или по-ниски от фентермин (слаб стимулант). Трябва да се подхожда предпазливо при лечението на пациенти с анамнеза за злоупотреба със стимуланти (напр. метилфенидат, амфетамин) или алкохол и тези пациенти трябва да се наблюдават за признаци на неправилна употреба или злоупотреба със солриамфетол.

Закритоъгълна глаукома

При пациенти, приемащи солриамфетол, може да възникне мидриаза. Препоръчва се да се подхожда предпазливо при пациенти с повишено очно налягане или в риск от закритоъгълна глаукома.

Жени с детероден потенциал или техните партньори

Жени с детероден потенциал или техните партньори трябва да използват ефективен метод за контрацепция, докато приемат солриамфетол (вж. точка 4.6).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията (вж. точка 5.2).

Солриамфетол не трябва да се прилага едновременно с MAO инхибитори или в рамките на 14 дни след спиране на лечението с MAO инхибитори, защото може да повиши риска от хипертонична реакция (вж. точка 4.3).

Съпътстващата употреба на лекарствени продукти, които повишават кръвното налягане и сърдечната честота, трябва да става предпазливо (вж. точка 4.4).

Лекарствените продукти, които повишават нивата на допамин или които се свързват пряко с допаминовите рецептори, могат да доведат до фармакодинамични взаимодействия със солриамфетол. Съпътстващата употреба на такива лекарствени продукти трябва да се извършва предпазливо.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на солриамфетол при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Sunosi не се препоръчва по време на бременност и при жени с детороден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали солриамфетол се екскретира в кърмата. Проучванията при животни показват екскреция на солриамфетол в млякото. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията със Sunosi, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Ефектите на солриамфетол при хора не са известни. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти по отношение на фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Очаква се повлияване в малка степен на способността за шофиране при пациенти, получаващи установени дози солриамфетол. След приложението на солриамфетол може да се появят замаяване и нарушение на вниманието (вж. точка 4.8).

Пациентите с абнормни нива на сънливост, които приемат солриамфетол, трябва да бъдат уведомени, че тяхното ниво на будност може да се върне до нормалното. На пациентите с прекомерна дневна сънливост, включително приемащите солриамфетол, трябва често да се прави оценка на степента на сънливост и, ако е уместно, те да бъдат съветвани да избягват шофиране или всяка друга потенциално опасна дейност, особено в началото на лечението или когато бъде променена дозата.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са главоболие (11,1%), гадене (6,6%) и намален апетит (6,8%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Честотата на нежеланите реакции е дефинирана, като е използвана следната конвенция за честота по MedDRA: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Нежелани реакции	Честота
Нарушения на метаболизма и храненето	Намален апетит	Чести
Психични нарушения	Тревожност	Чести
	Безсъние	Чести
	Раздразнителност	Чести
	Бруксизъм	Чести
	Ажитираност	Нечести
	Безпокойство	Нечести

Нарушения на нервната система	Главоболие	Много често
	Замайване	Често
	Нарушение на вниманието	Нечесто
	Тремор	Нечесто
Сърдечни нарушения	Палпитации	Често
	Тахикардия	Нечесто
Съдови нарушения	Хипертония	Нечесто
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица	Често
	Диспнея	Нечесто
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Често
	Диария	Често
	Сухота в устата	Често
	Коремна болка	Често
	Запек	Често
	Повръщане	Често
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Хиперхидроза	Често
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чувство на нервност	Често
	Дискомфорт в гърдите	Често
	Болка в гръдния кош	Нечесто
	Жажда	Нечесто
Изследвания	Повишена сърдечна честота	Нечесто
	Повишено кръвно налягане	Често
	Понижено телло	Нечесто

Описание на избрани нежелани реакции

Започване на лечението

Повечето от най-често съобщаваните нежелани реакции възникват в рамките на първите 2 седмици от започване на лечението и отшумяват при повечето пациенти с медиана на продължителност под 2 седмици.

Дозозависими нежелани реакции

В 12-седмичните клинични изпитвания, в които се сравняват дозите от 37,5 mg, 75 mg и 150 mg/ден солриамфетол с плацебо, следните нежелани реакции са свързани с дозата: главоболие, гадене, намален апетит, тревожност, диария и сухота в устата. Връзките с дозата общо взето са подобни при пациенти с нарколепсия и с ОСА. При започване на лечението често се наблюдават някои събития като тревожност, безсъние, раздразнителност и ажипираност, но те обикновено отшумяват с продължаване на лечението. Ако тези симптоми персистерат или се влошат, трябва да се обмисли намаляване на дозата или спиране на приложението (вж. точка 4.4).

Спиране на лечението

В 12-седмичните плацебо-контролирани клинични изпитвания 11 от общо 396 пациенти (3%), които получават солриамфетол, прекъсват участието си поради нежелана реакция в сравнение с 1 от общо 226 пациенти (< 1%), които получават плацебо. Нежеланите реакции, водещи до спиране на лечението, които възникват при повече от един лекуван със солриамфетол пациент и с по-висока честота, отколкото при плацебо, са тревожност, палпитации и безпокойство, като всички възникват с честота по-малко от 1%.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарството продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за

лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма съобщения за предозиране на солриамфетол в клиничните проучвания.

При здрави доброволци една нежелана реакция, лека тардивна дискинезия, и една нежелана реакция, умерена акатизия, възникват при супратерапевтична доза от 900 mg; симптомите отшумяват след спиране на лечението.

Няма специфичен антидот. При предозиране по невнимание трябва да се осигурят симптоматични и подкрепящи медицински грижи и пациентите трябва внимателно да се наблюдават, според случая.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: психоаналептици, симпатомиметици с централно действие, АТС код: N06BA14

Механизъм на действие

Механизмът(ите) на солриамфетол за подобряване на състоянието на будност при пациенти с прекомерна дневна сънливост, свързвана с нарколепсия или обструктивна сънна апнея, не е(са) напълно изяснен(и). Неговата ефикасност обаче би могла да бъде медирана посредством действието му като селективен инхибитор на обратното захващане на допамин и норепинефрин (DNRI).

Фармакодинамични ефекти

Данни in vitro

При експерименти с радиолигандно свързване с клетки, експресиращи клонирани човешки рецептори/транспортери, солриамфетол показва афинитет към допаминовия (възпроизводима $K_i=6,3$ и $14,2 \mu\text{M}$) и норепинефриновия транспортер (възпроизводима $K_i=3,7$ и $> 10 \mu\text{M}$), но няма значителен афинитет към серотониновия транспортер. Солриамфетол инхибира обратното захващане на допамин (възпроизводима $IC_{50}=2,9$ и $6,4 \mu\text{M}$) и норепинефрин ($IC_{50}= 4,4 \mu\text{M}$), но не и на серотонин, от тези клетки.

Данни in vivo при животни

В парентерални дози, водещи до ясни поддържащи състоянието на будност ефекти при плъхове, солриамфетол повишава индивидуалните нива на допамин в стриатума и нивата на норепинефрин в префронталния кортекс и не показва значително свързване към допаминовия и норепинефриновия транспортер при плъхове при автордиографски експеримент.

Клинична ефикасност и безопасност

Нарколепсия

Проучване 1, 12-седмично, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, паралелногрупово проучване, оценява ефикасността на солриамфетол при възрастни пациенти с нарколепсия (със или без катаплексия).

За да се включат в това проучване, пациентите е трябвало да имат скор за прекомерна дневна сънливост (по скалата за сънливост Epworth [Epworth Sleepiness Scale, ESS] по-голям или равен

на 10) и затруднение да останат будни (средна сънна латентност по-малка от 25 минути), както е документирано от средната стойност от първите 4 изпитвания на 40-минутния тест за поддържане на състоянието на будност (Maintenance of Wakefulness Test, MWT) на изходното ниво.

Измерителите за ефикасност са промяната от изходното ниво до Седмица 12 на способността за оставане в будно състояние, измерена посредством средната сънна латентност при MWT, прекомерната дневна сънливост, измерена посредством ESS, и подобрението в общото клинично състояние, оценено по скалата за глобално впечатление за промяна на пациента (Patient Global Impression of Change, PGIC). ESS представлява съобщаван от пациента 8-компонентен измерител на вероятността за заспиване при извършване на обичайни ежедневни дейности. PGIC представлява 7-точкова скала, варираща от „голямо подобрение“ до „голямо влошаване“, която оценява съобщената от пациента промяна на неговото клинично състояние.

Пациентите с нарколепсия се характеризират с нарушена будност и прекомерна дневна сънливост, както е показано от скоростите съответно за средната сънна латентност при MWT на изходното ниво и по ESS (Таблица 1). Повечето пациенти са употребявали преди това психостимуланти. Катаплексия е налична общо взето при приблизително половината от пациентите; демографските характеристики и характеристиките на изходното ниво са подобни при пациентите с катаплексия и тези без катаплексия.

В това проучване пациентите с нарколепсия са рандомизирани да получават солриамфетол 75 mg, 150 mg или 300 mg (два пъти максималната препоръчителна дневна доза) или плацебо веднъж дневно. На Седмица 12 пациентите, рандомизирани в рамото с доза 150 mg, показват статистически значими подобрения при MWT и по ESS (съпървични крайни точки), а така също и по PGIC (основна вторична крайна точка) в сравнение с плацебо. Пациентите, рандомизирани да получават 75 mg, показват статистически значимо и клинично значимо подобрение по ESS, но не и при MWT или по PGIC (Таблица 1). Тези ефекти са дозозависими, наблюдавани на Седмица 1 и поддържани през цялата продължителност на проучването (Фигура 1). Общо взето при същите дози се наблюдава по-малка величина на ефекта при пациенти с по-тежки нива на сънливост на изходното ниво в сравнение с по-леките случаи. На Седмица 12 пациентите, които са рандомизирани да получават 150 mg солриамфетол, показват трайни подобрения на състоянието на будност през целия ден, които са статистически значими в сравнение с плацебо за всяко едно от 5-те MWT изпитвания и обхващат приблизително 9 часа след приложението. Наблюдават се дозозависими подобрения в способността за извършване на ежедневни дейности, измерени по кратката версия на Функционалните резултати от въпросника за съня (Functional Outcomes of Sleep Questionnaire, FOSQ-10). Дозите над 150 mg дневно не осигуряват достатъчна повишена ефективност, която да е по-значима от свързаните с дозата нежелани реакции.

Нощният сън, измерен посредством полисомнография, не се повлиява от употребата на солриамфетол.

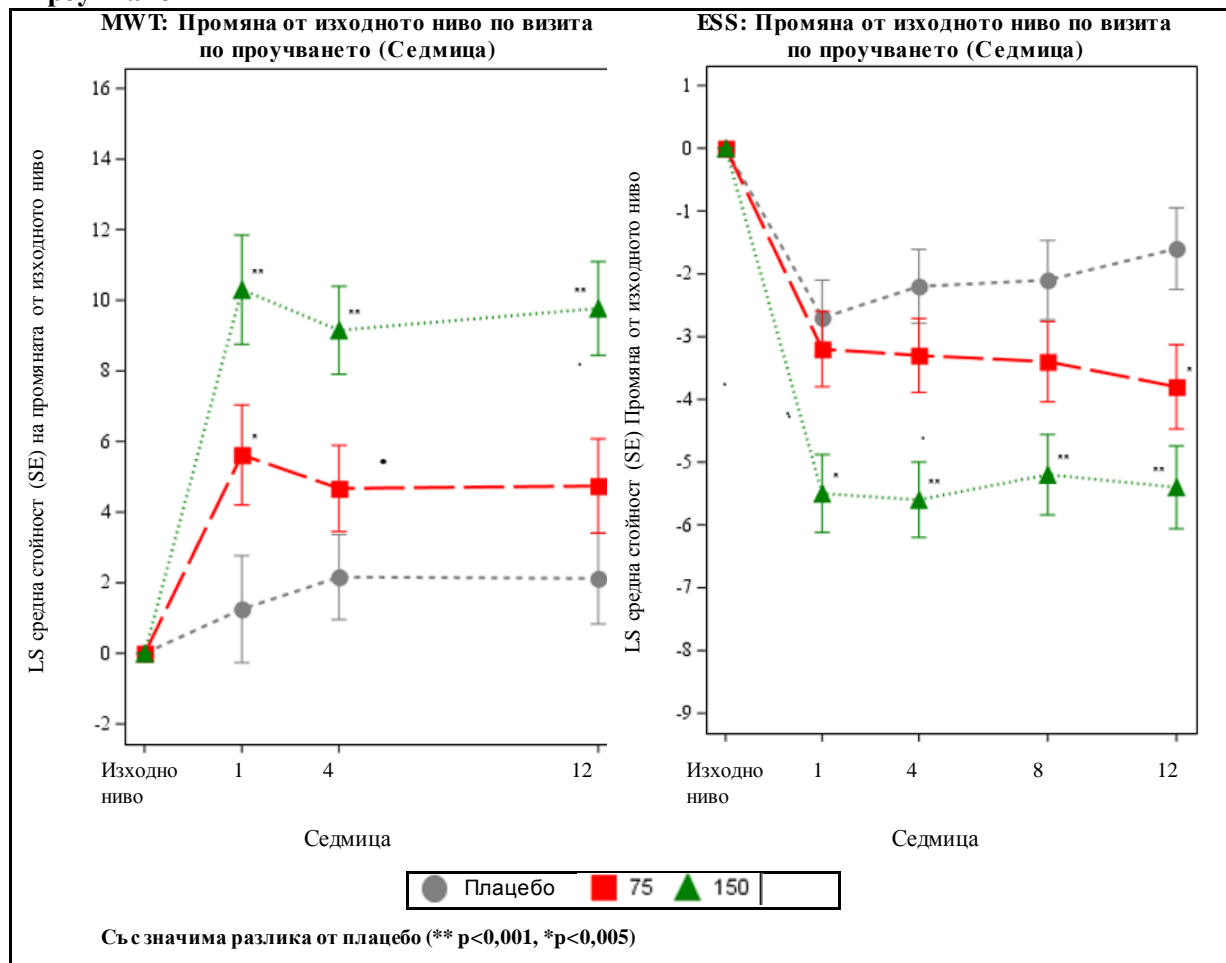
Таблица 1. Преглед на резултатите за ефикасност на Седмица 12 при пациенти с нарколепсия в Проучване 1

	Групи на лечение (N)	Среден скор на изходното ниво (SD)	Средна промяна от изходното ниво	Разлика с плацебо (95% CI)	P - стойност
MWT (min)	<i>Проучване 1</i>		<u>LS средна стойност (SE)</u>		
	Плацебо (58)	6,15 (5,68)	2,12 (1,29)		
	Sunosi 75 mg (59)	7,50 (5,39)	4,74 (1,34)	2,62 (-1,04; 6,28)	0,1595
	Sunosi 150 mg (55)	7,85 (5,74)	9,77 (1,33)	7,65 (3,99; 11,31)	< 0,0001

	Групи на лечение (N)	Среден скор на изходното ниво (SD)	Средна промяна от изходното ниво	Разлика с плацебо (95% CI)	Р-стойност
ESS	Проучване 1		LS средна стойност (SE)		
	Плацебо (58)	17,3 (2,86)	-1,6 (0,65)	-2,2 (-4,0; -0,3)	0,0211
	Sunosi 75 mg (59)	17,3 (3,53)	-3,8 (0,67)	-3,8 (-5,6; -2,0)	< 0,0001
	Sunosi 150 mg (55)	17,0 (3,55)	-5,4 (0,66)		
		Процент на пациентите с подобрения *		Процентна разлика с плацебо (95% CI)	Р-стойност
PGIc	Проучване 1				
	Плацебо (58)	39,7%		28,1 (10,8; 45,5)	0,0023 [†]
	Sunosi 75 mg (59)	67,8%		38,5 (21,39; 55,2)	< 0,0001
	Sunosi 150 mg (55)	78,2%			

SD = Стандартно отклонение; SE = Стандартна грешка; LS средна стойност = Средна стойност по метода на най-малките квадрати; Разлика от плацебо = разлика в LS средните стойности на промяната от изходното ниво между активното вещество и плацебо. Резултатите при MWT са получени от първите 4 MWT изпитвания, а положителна промяна от изходното ниво представлява подобрение на времето на сънна латентност. По ESS негативна промяна от изходното ниво представлява подобрение на прекомерната дневна сънливост. *Процентът на пациентите с подобрение по PGIc включва онези, които съобщават много големи, големи и минимални подобрения; †Номинална р-стойност.

Фигура 1: Съпървични крайни точки за ефикасност при пациенти с нарколепсия в Проучване 1



ОСА

Проучване 2, 12-седмично, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, паралелно групово проучване, оценява ефикасността на солриамфетол при възрастни пациенти с ОСА. Съ-първични и основните вторични крайни точки в това проучване са еднакви с Проучване 1. Проучване 3 е 6-седмично, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване на ефикасността на солриамфетол с отнемане на активното лекарство при възрастни пациенти с ОСА. Измерителите за ефикасност в периода на рандомизирано отнемане са промяна от началото до края на периода на рандомизирано отнемане, при MWT, по ESS и влошаване на общото клинично състояние, оценено по PGIC.

За влизане и в двете проучвания пациентите трябва да имат прекомерна дневна сънливост (ESS скор ≥ 10) и затруднения да останат будни (средна сънна латентност < 30 минути, документирана от средната стойност за първите 4 изпитвания на MWT) на изходното ниво. Пациентите са подходящи, ако: 1) в момента прилагат първична терапия за ОСА (на всякакво ниво на спазване на лекарските указания); 2) преди това са използвали първична терапия за най-малко един месец с най-малко една документирана корекция на терапията; или 3) са имали хирургична интервенция в опит за лечение на подлежащата обструкция. Пациентите са насърчавани да останат на текущата си първична терапия за ОСА на едно и също ниво на приложение през цялото проучване. Пациентите са изключвани единствено въз основа на използваната от тях първична терапия, ако са отказали да опитат първична терапия като CPAP, орален апарат или хирургична интервенция за премахване на подлежащата обструкция.

В Проучване 2 пациентите с ОСА се характеризират с нарушена будност и прекомерна дневна сънливост (ПДС), както е показано от скоровете съответно за средна сънна латентност на изходното ниво при MWT и по ESS (Таблица 2). Приблизително 71% от пациентите изпълняват стриктно указанията на лекаря (напр. ≥ 4 часа на нощ в $\geq 70\%$ нощите); демографските характеристики и характеристиките на изходното ниво са подобни между пациентите, независимо от степента на спазване на указанията при първична терапия за ОСА. На изходното ниво първична терапия за ОСА се използва от приблизително 73% от пациентите; от тях 92% използват положително налягане в дихателните пътища (positive airway pressure, PAP).

Пациентите са рандомизирани да получават солриамфетол 37,5 mg, 75 mg, 150 mg, 300 mg (два пъти максималната препоръчителна дневна доза) или плацебо веднъж дневно. На Седмица 12 пациентите, рандомизирани в рамената с доза 75 mg и 150 mg, показват статистически значими подобрения при MWT и по ESS (съпървични крайни точки), а така също и по PGIC (основна вторична крайна точка) в сравнение с плацебо (Таблица 2). Пациентите, рандомизирани на 37,5 mg солриамфетол, показват статистически значими подобрения на базата на MWT и ESS. Тези ефекти се наблюдават на Седмица 1, поддържат се през цялата продължителност на проучването и са дозозависими (Фигура 2). На Седмица 12 пациентите, които са рандомизирани да получават 75 mg и 150 mg Sunosi, показват трайни подобрения на състоянието на будност през целия ден, които са статистически значими в сравнение с плацебо за всяко от 5-те MWT изпитвания и обхващат приблизително 9 часа след приложението. Наблюдават се дозозависими подобрения в способността за извършване на ежедневни дейности, измерена чрез FOSQ-10. Дозите над 150 mg дневно не осигуряват достатъчна повишена ефективност, която да е по-значима от свързаните с дозата нежелани реакции.

Нощният сън, измерен с полисомнография, не се засяга от употребата на солриамфетол в Проучване 2. Не се наблюдават клинично значими промени при използваната от пациентите първична терапия за ОСА през целия 12-седмичен период на проучването при никоя група на лечение. Стрикното спазване/неспазване на указанията при първична терапия за ОСА не предполага различна ефикасност.

В Проучване 3 демографските характеристики и характеристиките на заболяването на изходното ниво са подобни на популацията в Проучване 2. Дозата започва със 75 mg веднъж дневно с възможност за титриране с едно дозово ниво нагоре на интервали, не по-кратки от веднъж на 3 дни, според ефикасността и поносимостта, до 150 mg или 300 mg. При пациентите има възможност и за низходящо титриране до 75 mg или 150 mg. Пациентите, лекувани със

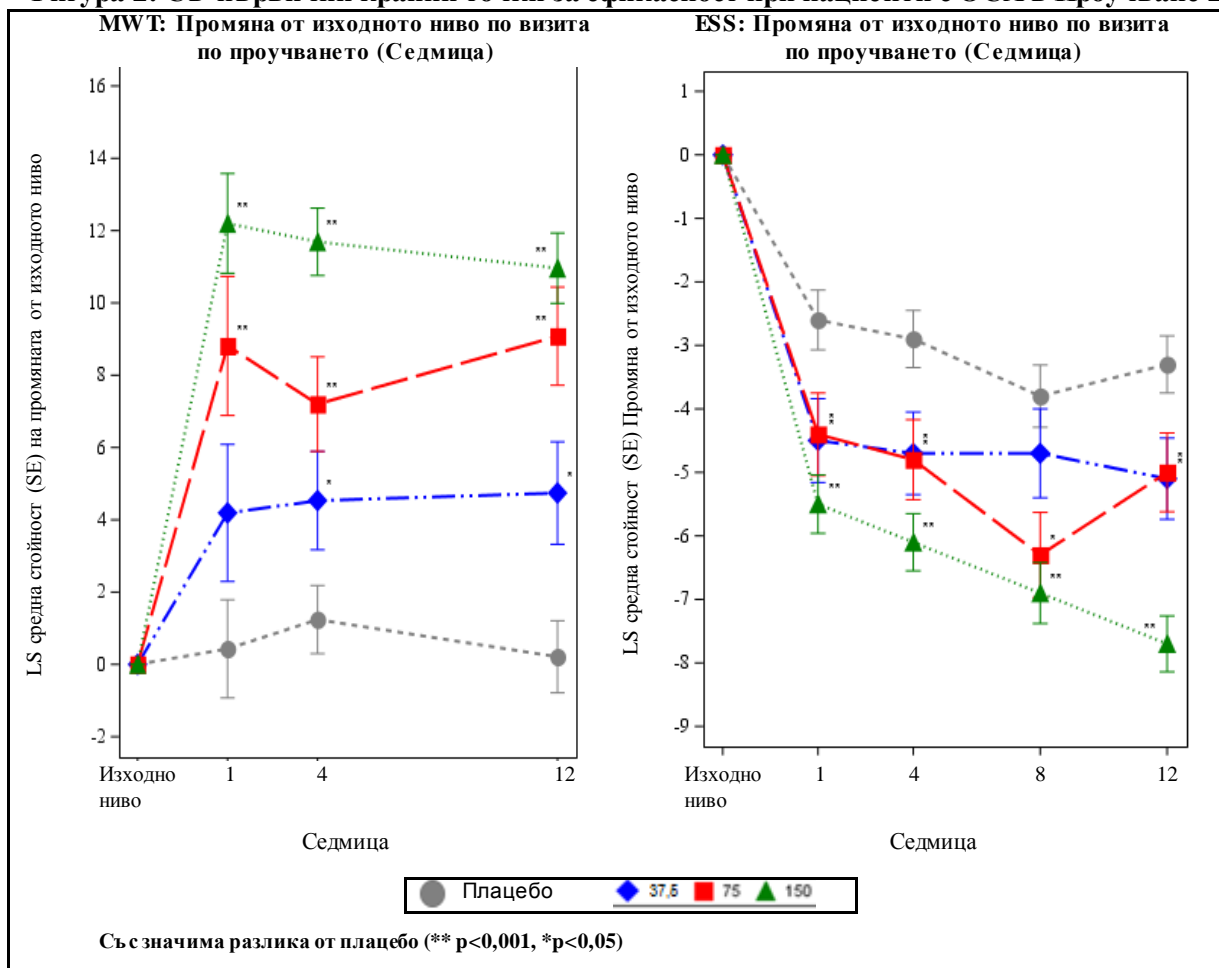
солриамфетол, запазват подобрението, докато лекуваните с плацебо пациенти се влошават (разлика на LS средната стойност от 11,2 минути при MWT и -4,6 по ESS; и двете $p < 0,0001$) през периода на рандомизирано отнемане след 4 седмици на открито лечение. По-малък брой пациенти, лекувани със солриамфетол, съобщават влошаване по PGIc (процентна разлика от -30%; $p=0,0005$).

Таблица 2. Преглед на резултатите за ефикасност на Седмица 12 при пациенти с ОСА в Проучване 2

	Група на лечение (N)	Среден скор на изходното ниво (SD)	Средна промяна от изходното ниво	Разлика с плацебо (95% CI)	P - стойност
MWT (min)	Плацебо (114)	12,58 (7,14)	<u>LS средна стойност (SE)</u> 0,21 (1,0)	-	-
	Sunosi 37,5 mg (56)	13,6 (8,15)	4,74 (1,42)	4,53 (1,16; 7,90)	0,0086
	Sunosi 75 mg (58)	12,44 (6,91)	9,08 (1,36)	8,87 (5,59; 12,14)	< 0,0001
	Sunosi 150 mg (116)	12,54 (7,18)	10,96 (0,97)	10,74 (8,05; 13,44)	< 0,0001
ESS	Плацебо (114)	15,6 (3,32)	<u>LS средна стойност (SE)</u> -3,3 (0,45)	-	-
	Sunosi 37,5 mg (56)	15,1 (3,53)	-5,1 (0,64)	-1,9 (-3,4; -0,3)	0,0161
	Sunosi 75 mg (58)	15,0 (3,51)	-5,0 (0,62)	-1,7 (-3,2; -0,2)	0,0233
	Sunosi 150 mg (116)	15,1 (3,37)	-7,7 (0,44)	-4,5 (-5,7; -3,2)	< 0,0001
		Процент на пациентите с подобрения *		Процентна разлика с плацебо (95% CI)	P - стойност
PGIc	Плацебо (114)	49,1%		-	-
	Sunosi 37,5 mg (56)	55,4%		6,2 (-9,69; 22,16)	0,4447
	Sunosi 75 mg (58)	72,4%		23,3 (8,58; 38,01)	0,0035
	Sunosi 150 mg (116)	89,7%		40,5 (29,81; 51,25)	< 0,0001

SD = Стандартно отклонение; SE = Стандартна грешка; LS средна стойност = Средна стойност по метода на най-малките квадрати; Разлика от плацебо = разлика в LS средните стойности на промяната от изходното ниво между активното вещество и плацебо. Резултатите при MWT са получени от първите 4 MWT изпитвания и положителна промяна от изходното ниво представлява подобрение на времето на сънна латентност. По ESS негативна промяна от изходното ниво представлява подобрение на прекомерната дневна сънливост. *Процентът на пациентите с подобрение за PGIc включва онези, които съобщават много големи, големи и минимални подобрения.

Фигура 2: Съ-първични крайни точки за ефикасност при пациенти с ОСА в Проучване 2



Дългосрочна ефикасност при нарколепсия и ОСА

Проучване 4 е дългосрочно проучване за безопасност и запазване на ефикасността до една година лечение със солриамфетол, включително 2-седмичен плацебо-контролиран период на рандомизирано отнемане след най-малко 6-месечно лечение със солриамфетол при възрастни пациенти с нарколепсия или ОСА, които са завършили предходно изпитване.

Измерителите за ефикасност в периода на рандомизирано отнемане са промяна от началото до края на периода на рандомизирано отнемане, по ESS, и влошаване на общото клинично състояние, оценено по PGIC. Започването и титрирането на дозата е еднакво с Проучване 3.

Пациентите, лекувани със солриамфетол, запазват подобрението, докато лекуваните с плацебо пациенти се влошават (разлика в LS средната стойност от -3,7 по ESS; $p < 0,0001$) по време на периода на рандомизирано отнемане след най-малко 6-месечно открито лечение. По-малко на брой пациенти, лекувани със солриамфетол, съобщават влошаване по PGIC (процентна разлика от -36,2%; $p < 0,0001$). Тези резултати показват дългосрочно поддържане на ефикасността при продължително лечение със солриамфетол и загуба на ползата от лечението при прекратяване на това лечение.

При пациентите, които използват първична терапия за ОСА в началото на проучването, първична терапия за ОСА не се променя в хода на дългосрочното проучване.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Sunosi в една или повече подгрупи на педиатричната популация от 6 до 18-годишна възраст при симптоматично лечение на прекомерната дневна сънливост при нарколепсия (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Пероралната бионаличност на солриамфетол е приблизително 95% с пикови плазмени концентрации, които се достигат при медиана на T_{max} 2 часа (диапазон 1,25 до 3 часа) на гладно.

Поглъщането на солриамфетол с храна с високо съдържание на мазнини довежда до минимални промени на C_{max} и AUC; но при T_{max} се наблюдава забавяне от приблизително 1 час. Резултатите показват, че солриамфетол може да се приема без оглед на храната.

Разпределение

Привидният обем на разпределение на солриамфетол е приблизително 198,7 l, което показва екстензивно тъканно разпределение отвъд съдовия компартимент. Свързването с плазмените протеини варира от 13,3% до 19,4% в рамките на диапазон на концентрация на солриамфетол от 0,059 до 10,1 $\mu\text{g/ml}$ в човешката плазма. Средното съотношение кръв/плазма варира от 1,16 до 1,29, което предполага малка степен на свързване на солриамфетол с кръвните клетки.

Биотрансформация

Солриамфетол се метаболизира минимално при хората.

Взаимодействия

С изключение на слабо инхибиране на CYP2D6 (IC_{50} 360 μM), солриамфетол не е субстрат или инхибитор на никой от основните CYP изоензими и не индуцира CYP1A2, 2B6, 3A4 или UGT1A1 ензимите в клинично значими концентрации. Солриамфетол вероятно не е субстрат или инхибитор на мембранните транспортери P-gr, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 или OAT3. Солриамфетол се екскретира предимно непроменен в урината и е субстрат с нисък афинитет на множество бъбречни лекарствени транспортери на органични катиони, без силен афинитет към нито един от отделните изпитвани транспортери (OCT2, MATE1, OCTN1 и OCTN2). Солриамфетол не е инхибитор на бъбречните транспортери OCT1, MATE2-K, OCTN1 или OCTN2, но е слаб инхибитор на OCT2 (IC_{50} от 146 μM) и MATE1 (IC_{50} от 211 μM). Взети заедно, тези резултати показват, че не е вероятно да възникнат клинично значими ФК лекарствени взаимодействия при пациенти, приемащи солриамфетол.

Елиминиране

Привидният среден елиминационен полуживот на солриамфетол е 7,1 часа, а привидният общ клирънс е приблизително 19,5 l/час. Бъбречният клирънс на солриамфетол е приблизително 18,2 l/час.

В едно проучване за баланс на масите при хора приблизително 95% от дозата се открива в урината като непроменен солриамфетол и 1% или по-малко от дозата се открива като второстепенния неактивен метаболит N-ацетил солриамфетол. Бъбречният клирънс представлява по-голямата част от привидния общ клирънс и надвишава креатининовия клирънс приблизително 3-кратно, което показва, че активната тубулна секреция на изходното лекарство вероятно е основният път на елиминиране.

Линейност/нелинейност

Солриамфетол демонстрира линейна фармакокинетика в клиничния дозов диапазон. Стационарно състояние се достига за 3 дни, а приложение веднъж дневно на 150 mg се очаква да доведе до минимално кумулиране на солриамфетол (1,06 пъти експозицията на единична доза).

Специални популации

Бъбречно увреждане

В сравнение с участници с нормална бъбречна функция ($eGFR \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) AUC на солриамфетол е по-висока приблизително 1,5, 2,3 и 4,4 пъти, а $t_{1/2}$ се повишава приблизително 1,2, 1,9 и 3,9 пъти при пациенти съответно с леко ($eGFR 60-89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), умерено тежко ($eGFR 30-59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) или тежко ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) бъбречно увреждане. Общо взето средната C_{max} и медианата на T_{max} не се повлияват от бъбречното увреждане.

В сравнение с участници с нормална бъбречна функция ($eGFR \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) AUC на солриамфетол е по-висока съответно приблизително 6,2 и 4,6 пъти при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (end-stage renal disease, ESRD) без хемодиализа и при пациенти с ESRD на хемодиализа, а $t_{1/2}$ се повишава почти 13 пъти. Солриамфетол не се препоръчва за употреба при пациенти с ESRD. При пациенти с ESRD средно 21% от солриамфетол се отстраняват посредством хемодиализа.

Възраст, пол, расова принадлежност

Популационният ФК анализ показва, че присъщите ковариати възраст, пол и расова принадлежност нямат клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на солриамфетол.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните проучвания за генотоксичност и фертилитет при мъжки и женски животни.

Проведени са проучвания за токсичност при многократно прилагане с ежедневно перорално приложение при мишки (продължителност 3 месеца, NOAEL (ниво без наблюдавани нежелани реакции, no-observed-adverse-effect-level) 17 mg/kg/ден), плъхове (продължителност 6 месеца с 3-месечен възстановителен период, NOAEL неустановено, LOAEL (най-ниско ниво на наблюдавани нежелани реакции, lowest-observed-adverse-effect-level) 29 mg/kg/ден) и кучета (продължителност 12 месеца с 3-месечен възстановителен период, NOAEL неустановено, LOAEL 8 mg/kg/ден). Факторите за безопасност на солриамфетол на база AUC, получени от тези проучвания (на база сравнение с клиничната AUC при максималната препоръчителна доза при хора от 150 mg/ден) са <1 за мишки (на база NOAEL) и <2 за плъхове и кучета (на база LOAEL), главно поради засилените фармакологични ефекти на солриамфетол върху дейността на ЦНС.

Дългосрочни проучвания за канцерогенност са провеждани при мишки, третирани с перорални дози солриамфетол от 20, 65 и 200 mg/kg/ден в продължение на максимум 104 седмици, и при плъхове, третирани с перорални дози солриамфетол от 35, 80 и 200 mg/kg/ден в продължение на максимум 101 седмици. Солриамфетол не увеличава честотата на констатираните неоплазми в тези проучвания за канцерогенност през целия живот. Границата за безопасност на базата на AUC при високата доза до максималната препоръчителна доза при хора (maximal recommended human dose, MRHD, 150 mg/ден) е около 7,8 при мишки и около 20,7 при плъхове. В светлината на негативната генотоксичност и липсата на повишение на честотата на туморите и при двете проучвания за канцерогенност може да се заключи, че солриамфетол не представлява канцерогенен риск за хората. В сравнение с контролите процентът на преживяемост намалява при третираните със солриамфетол (мъжки) мишки, максимално при доза 65 mg/kg/ден (граница за безопасност на базата на AUC до MRHD около 2,9), но не и при третираните със солриамфетол плъхове.

Ембриофетално развитие

Възможните ефекти върху ембриофеталното развитие са изследвани при бременни плъхове и зайци. Ембриофеталната токсичност (повишена постимплантационна загуба при плъхове, повишена честота на скелетните аномалии, които включват изместване на стерналните

сегменти при плъхове и зайци, ротация на задни крайници и огънати кости при плъхове и понижено тегло на фетусите и при двата вида), както и ситус инверсус при плъхове, който се проявява единствено при наличието на токсичност за майката (понижено телесно тегло и при двата вида). Не може да се определи дали ембриотоксичността е следствие от токсичността за майката или пряк ефект на солриамфетол. В едно проучване на разпределението при бременни плъхове 14C-солриамфетол се открива във феталните мембрани (около два пъти повече, отколкото в кръвта), плацентата и целия фетус (почти подобно на концентрацията в кръвта) и поради това не може да се изключи пряко токсично влияние върху фетуса. При плъхове границите на експозицията при NOAEL за майката и за развитието са под експозицията при хора (0,6 – 0,7 на базата на AUC) при максималната препоръчителна доза за хора (MRHD), докато при зайци границите на експозиция при NOAEL за майката и за развитието са < 6 (на базата на mg/m² телесна повърхност).

Пренатално и постнатално развитие

При плъхове нивата на експозиция (AUC) над 0,6 – 0,7 пъти експозицията при хора (AUC) при MRHD по време на бременността и лактацията водят до токсичност за майката и нежелани ефекти върху растежа и развитието при потомството. При нива на експозиция (AUC) от 8 до 12 пъти експозицията при хора (AUC) при MRHD не се наблюдават дългосрочни ефекти върху обучението и паметта, но индексите за чифтосване и бременност на потомството намаляват.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Хидроксипропилцелулоза
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Поли(винилов алкохол)
Макрогол
Талк
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, жълт (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години
Бутилки след първо отваряне: 120 дни

6.4 Специални условия на съхранение

Блистери: Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Бутилки: След отваряне да се използва в рамките на 4 месеца. Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PCSTFE/алуминиев блистер.

Опаковки, съдържащи 7, 28 или 56 филмирани таблетки.

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE), с полипропиленова (PP) защитена от деца запушалка с вграден сушител силикагел. Всяка бутилка съдържа 30 или 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin
D04 E5W7
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1408/001
EU/1/19/1408/002
EU/1/19/1408/003
EU/1/19/1408/004
EU/1/19/1408/005
EU/1/19/1408/006
EU/1/19/1408/007
EU/1/19/1408/008
EU/1/19/1408/009
EU/1/19/1408/010

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

16 януари 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

16 януари 2020 г.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.