

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sunosi 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Sunosi 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTIITATIIVNE KOOSTIS

Sunosi 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab solriamfetoolvesinikkloriidi koguses, mis vastab 75 mg solriamfetoolile.

Sunosi 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab solriamfetoolvesinikkloriidi koguses, mis vastab 150 mg solriamfetoolile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Sunosi 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kollased või tumekollased piklikud 7,6 mm × 4,4 mm tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk “75” ja teisel küljel on poolitusjoon.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Sunosi 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kollased piklikud 9,5 mm × 5,6 mm tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk “150”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Sunosi on näidustatud ärkvelpüsimise parandamiseks ning päevase liigunisuse vähendamiseks katapleksiaga ja katapleksiata täiskasvanud narkolepsiapatsientidel.

Sunosi on näidustatud ärkvelpüsimise parandamiseks ning päevase liigunisuse vähendamiseks obstruktiivse uneapnoega täiskasvanutel, kellel päevase liigunisuse ravi ei ole olnud edukas obstruktiivse uneapnoe esmase raviga, näiteks püsiva positiivrõhuga (*continuous positive airway pressure*, CPAP).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama narkolepsia või obstruktiivse uneapnoe ravis kogunud tervishoiutöötaja.

Sunosi ei ravi obstruktiivse uneapnoega patsientidel hingamisteede takistust. Neil patsientidel tuleb obstruktiivse uneapnoe esmast ravi jätkata.

Enne solriamfetooliga ravi alustamist tuleb mõõta patsiendi vererõhku ja pulssi ning neid ravi ajal, eriti annuse suurendamise järel, plaanipäraselt jälgida. Eelnev kõrgenenud vererõhk tuleb enne solriamfetooliga ravi alustamist kontrolli alla saada ning oluliste südame-veresoonkonnaga seotud juhtumite riskiga, eriti eelneva kõrgenenud vererõhu, teadaoleva südame-veresoonkonna või ajuveresoonte haigusega või eakate patsientide ravil tuleb olla ettevaatlik.

Solriamfetooliga ravi jätkamise vajadust tuleb perioodiliselt hinnata. Kui patsiendil ilmneb vererõhu või pulsi tõus, mida ei saa kontrolli all hoida solriamfetooli annuse vähendamise või sobiva raviga, tuleb kaaluda solriamfetooliga ravimise lõpetamist. Teiste vererõhku või südame löögisagedust tõstvate ravimite kasutamisel tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.5).

Annustamine

Narkolepsia

Soovitatav algannus on 75 mg üks kord ööpäevas, pärast ärkamist. Kliinilise näidustuse korral võib tugevama unisusega patsientidel kaaluda 150 mg lähteannust.

Sõltuvalt kliinilisest mõjust võib annust tiitrida suuremaks, kahekordistades seda minimaalselt 3-päevaste vahedega; maksimaalne soovitatav päevaannus on 150 mg.

Obstruktiivne uneapnoe

Soovitatav algannus on 37,5 mg/kg üks kord ööpäevas, pärast ärkamist. Sõltuvalt kliinilisest mõjust võib annust tiitrida suuremaks, kahekordistades seda minimaalselt 3-päevaste vahedega; maksimaalne soovitatav päevaannus on 150 mg.

Ravimit Sunosi võib võtta nii koos toiduga kui ka ilma.

Sunosi võtmist vähem kui 9 tundi enne uneaega tuleks vältida, sest see võib mõjutada unekvaliteeti.

Pikaajaline kasutamine

Solriamfetooli saavatel patsientidel tuleb perioodiliselt hinnata ravi jätkamise vajadust ja sobiva annuse suurust.

Eriühmad

Eakad (vanuses üle 65 eluaasta)

Eakate patsientide kohta on andmeid vähe. Selles patsiendirühmas tuleb kaaluda madalamaid annuseid ja hoolikat jälgimist (vt lõik 4.4). Solriamfetool eritub valdavalt neerude kaudu, ja et eakatel patsientidel on neerutöö langus tõenäolisem, on võimalik, et sellistel patsientidel tuleb annust korrigeerida vastavalt kreatiniini kliirensile.

Neerukahjustus

Kerge neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 60...89 ml/min) pole annust vaja korrigeerida.

Kerge neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 30...59 ml/min) on soovitatav algannus 37,5 mg üks kord ööpäevas. Annust võib 5 päeva möödumisel suurendada kuni 75 mg-ni ööpäevas.

Raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 15...29 ml/min) on soovitatav annus 37,5 mg üks kord ööpäevas.

Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel (kreatiniini kliirens <15 ml/min) ei ole solriamfetooli soovitatav kasutada.

Lapsed

Sunosi ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 eluaasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Sunosi on mõeldud suukaudseks kasutamiseks.

37,5 mg annuse manustamiseks saab 75 mg tableti poolitada poolitusjoone abil.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Müokardiinfarkt viimase aasta jooksul, ebastabiilne stenokardia, ravimata hüpertensioon, tõsised südame rütmihäired ja muud tõsised südamehäired.
- Monoamiini oksüdaasi inhibiitorite (MAOI) kasutamine samal ajal või kuni 14 päeva varem (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Psühhiaatrilised sümptomid

Solriamfetooli ei ole uuritud samaaegse või varasema psühhooosi või bipolaarse häirega patsientidel. Selliste patsientide ravis tuleb olla ettevaatlik, sest ravimi psühhiaatrilised kõrvaltoimed võivad olemasoleva psühhiaatrilise häire sümptomeid (nt maniaepisoode) võimendada.

Solriamfetooli saaval patsientidel tuleb hoolikalt jälgida kõrvaltoimete, nagu ärevuse, unetuse ja ärrituvuse esinemist. Neid kõrvaltoimeid täheldati sageli ravi alguses, kuid ravi kestel kaldusid need taanduma. Kui need sümptomid püsivad või halvenevad, tuleb kaaluda annuse vähendamist või ravi katkestamist.

Vererõhk ja pulss

Kliiniliste uuringute andmete analüüs näitas, et solriamfetool tõstab annusest sõltuval määral süstoolset ja diastoolset vererõhku ning südame löögisagedust.

Epidemioloogilised andmed näitavad, et krooniline vererõhu tõus suurendab oluliste südame-veresoonkonnaga seotud juhtumite, sh insuldi, südameataki ja südame-veresoonkonnaga seotud surma riski. Absoluutse riski tõus sõltub vererõhu tõusust ja varasemast oluliste südame-veresoonkonnaga seotud juhtumite riskist populatsioonis. Paljudel narkolepsia ja obstruktiivse uneapnoega patsientidel esineb korruga mitu oluliste südame-veresoonkonnaga seotud juhtumite riskitegurit, nagu kõrge vererõhk, suhkruhaigus, hüperlipideemia ja kõrge kehamassiindeks.

Kasutamine ebastabiilse südame-veresoonkonna haiguse, tõsiste südame rütmihäirete ja muude südamehäiretega patsientidel on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Vererõhu ja südame löögisageduse tõusu risk võib solriamfetooli pikema poolväärtusaja tõttu olla suurem mõõduka või tõsise neeruhäirega patsientidel.

Kuritarvitamine

Sunosiga tehti võimaliku kuritarvitamise uuring ning kuritarvitamise potentsiaal osutus madalaks. Ravimi meeldivuse punktisumma oli solriamfetoolil selles uuringus kõrgem kui platseebol, aga sarnane või madalam kui nõrgal stimulantil fentermiinil. Ravides patsiente, kellel on esinenud alkoholi või stimulantide (nt metüülfenidaadi või amfetamiini) kuritarvitamist, tuleb olla ettevaatlik ning jälgida patsienti võimalike solriamfetooli kuritarvitamise märkide suhtes.

Suletudnurga glaukoom

Solriamfetooli võtvatel patsientidel võib esineda pupillide laienemist. Kõrgenenud silmarõhu või suletudnurga glaukoomi riskiga patsientide ravis tuleb olla ettevaatlik.

Fertiilses eas naised ja nende partnerid

Fertiilses eas naised või nende meespartnerid peavad solriamfetooli kasutamise ajal kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud (vt lõik 5.2).

Solriamfetooli ei tohi manustada koos monoamiini oksüdaasi inhibiitoritega (MAOI) ega 14 päeva jooksul pärast MAOI kasutamise lõppu, sest see võib suurendada hüpertensiivse reaktsiooni riski (vt lõik 4.3).

Samaaegsel vererõhku või südame löögisagedust tõstvate ravimite kasutamisel tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Dopamiini taset tõstvad või otse dopamiinireseptoritega seonduvad ravimid võivad solriamfetooliga anda farmakodünaamilisi koostoimeid. Selliste ravimite samaaegsel kasutamisel tuleb olla ettevaatlik.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Solriamfetooli kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Sunosi't ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas solriamfetool eritub rinnapiima. Loomkatsed on näidanud solriamfetooli eritumist piima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või Sunosi'ga ravimise katkestamine / ravist loobumine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Solriamfetooli mõju inimesel ei ole teada. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Stabiilsetes annustes solriamfetool mõjutab eeldatavalt kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Pärast solriamfetooli manustamist võivad tekkida pearinglus ja tähelepanuhäired (vt lõik 4.8).

Solriamfetooli võtvatele ebanormaalse unisusega patsientidele tuleb öelda, et nende ärkvelolekutase ei pruugi normaliseeruda. Päevase liigunisusega patsientide, sh solriamfetooli võtvate patsientide unisust tuleb perioodiliselt üle kontrollida ja vajadusel soovitada autojuhtimist või muud riskantset tegevust vältida, seda eriti ravi alguses või annuse muutmisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid peavalu (11,1%), iiveldus (6,6%) ja vähenenud söögiisu (6,8%).

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimete esinemissagedus on esitatud järgmise MedDRA skeemi järgi: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus
Ainevahetus- ja toitumishäired	söögiisu vähenemine	sage
Psühhiaatrilised häired	ärevus	sage
	unetus	sage
	ärrituvus	sage
	hammaste krigistamine	sage
	agiteeritus	aeg-ajalt
	rahutus	aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired	peavalu	väga sage
	pearinglus	sage
	tähelepanuhäire	aeg-ajalt
	värin	aeg-ajalt
Südame häired	südamepekslemine	sage
	tahhükardia	aeg-ajalt
Vaskulaarsed häired	kõrgenenud vererõhk	aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	kõha	sage
	hingeldus	aeg-ajalt
Seedetrakti häired	iiveldus	sage
	kõhulahtisus	sage
	suukuivus	sage
	kõhuvalu	sage
	kõhukinnisus	sage
	oksendamine	sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	liighigistamine	sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	närvilisus	sage
	ebamugavustunne rinnus	sage
	valu rindkeres	aeg-ajalt
	janu	aeg-ajalt
Uuringud	pulsi kiirenemine	aeg-ajalt
	vererõhu tõus	sage
	kaalulangus	aeg-ajalt

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ravi alustamine

Enamik neist kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimetest tekkis ravi alustamise esimese 2 nädala jooksul ning enamikul patsientidest need kadusid, kestuse mediaan oli vähem kui 2 nädalat.

Annusest sõltuvad kõrvaltoimed

12-nädalastes kliinilistes uuringutes, kus võrreldi platseeboga solriamfetooli annuseid 37,5 mg, 75 mg ja 150 mg ööpäevas, olid järgmised kõrvaltoimed annusest sõltuvad: peavalu, iiveldus, söögiisu vähenemine, ärevus, kõhulahtisus ja suukuivus. Seos annusega oli obstruktiivse uneapnoe ja narkolepsiaga patsientidel üldjuhul sarnane. Mõned kõrvaltoimed, nagu ärevus, unetus, ärrituvus ja

agiteeritus, ilmnesid sageli ravi alguses, kuid ravi jätkamisel kaldusid need taanduma. Kui need sümptomid püsivad või halvenevad, tuleb kaaluda annuse vähendamist või ravi katkestamist (vt lõik 4.4).

Ravi katkestamine

12-nädalastes kliinilistes platseebokontrolliga uuringutes katkestasid solriamfetooli saajate seas kõrvaltoime tõttu ravi 11 patsienti 396-st (3%), platseebo saajate seas katkestas kõrvaltoime tõttu ravi 1 patsient 226-st (< 1%). Ravi katkestamiseni viinud rohkem kui ühel solriamfetooli saanud patsiendil esinenud ning platseeborühmaga võrreldes sagedamini esinenud kõrvaltoimed: ärevus, südamepekslemine ja rahutus, kõigi nende esinemissagedus oli alla 1%.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Solriamfetooli üleannustamist kliinilistes uuringutes ei täheldatud.

Raviannuseid ületava 900 mg annuse juures ilmnes tervetel vabatahtlikel üks kõrvaltoime kerge hilisdüskineesia ja üks mõõduka akatüüsia näol, ravi katkestamisel sümptomid taandusid.

Spetsiifiline vastumürk puudub. Tahtmatu üleannustamise korral on ravi vajadusel sümptomaatiline ja toetav ning patsienti tuleb hoolikalt jälgida.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: psühhoanaleptikumid, tsentraalse toimega sümpatomimeetikumid, ATC-kood: N06BA14

Toimemehhanism

Solriamfetooli mõjumehhanismid narkolepsia või obstruktiivse uneapnoega seotud päevase liigunisusega patsientide ärkvelpüsimise parandamisel ei ole päris selged. Solriamfetooli mõju võib põhineda sellel, et see on dopamiini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitor (*dopamine and norepinephrine reuptake inhibitor*, DNRI).

Farmakodünaamilised toimed

In vitro andmed

Radioligandidega seondumiskatsetes kloonitud inimese retseptoreid ja transportereid ekspresseerivate rakkudega ilmnes solriamfetoolil afiinsus dopamiinitransporteri (paralleelkatsete $K_i = 6,3$ ja $14,2 \mu\text{M}$) ja noradrenaliinitransporteri suhtes (paralleelkatsete $K_i = 3,7$ ja $> 10 \mu\text{M}$), aga mitte märgatavalt serotoniinitransporteri suhtes. Solriamfetool pärssis neil rakkudel dopamiini (paralleelkatsete $\text{IC}_{50} = 2,9$ ja $6,4 \mu\text{M}$) ja noradrenaliini tagasihaaret ($\text{IC}_{50} = 4,4 \mu\text{M}$), aga mitte serotoniini tagasihaaret.

In vivo andmed loomadega

Parenteraalsete annustega kaasnes rottidel selge ärksuse tõus, solriamfetool tõstis dopamiini tasemeid juttkehas ja noradrenaliini tasemeid prefrontaalkoores, autoradiograafilises uuringus ei ilmnunud märkimisväärset seondumist roti dopamiini ja noradrenaliini transporteritega.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Narkolepsia

12 nädalases randomiseeritud topeltblinditud platseebokontrolliga uuringus 1 uuriti solriamfetooli efektiivsust katapleksiaga ja katapleksiata täiskasvanud narkolepsiapatsientidel.

Uuringus osalemiseks pidi patsiendil enne uuringut olema päevane liigunisus (Epworthi unisusskaala [ESS, Epworth Sleepiness Scale] skoor vähemalt 10) ja esimese nelja 40-minutilise ärkvelpüsimise katse (MWT, *Maintenance of Wakefulness Test*) keskmise tulemuse põhjal fikseeritud raskused ärkvelpüsimisega (keskmine unelatents alla 25 minuti).

Efektiivsusnäitajateks olid lähtetaseme ja 12. nädala tulemuse vahe ärkvelpüsimise võimes (keskmine unelatents MWT põhjal), päevases liigunisuses (ESS-i põhjal) ja üldises kliinilises pildis patsiendi muutuse üldmulje (*Patient Global Impression of Change*, PGIC) skaalal. ESS on 8-punktiline patsiendipoolne hinnang tõenäosuse kohta uinuda tavaliste igapäevategevuste käigus. PGIC on 7-punktiline skaala vahemikus „väga palju paranenud“ kuni „väga palju halvenenud“, mis väljendab patsiendi hinnangut muutusele enda kliinilises pildis.

Narkolepsiapatsientidele oli iseloomulik halvenenud ärkvelpüsimisvõime (algse MWT keskmise unelatentsi põhjal) ja päevane liigunisus (ESS-i punktisumma põhjal) (tabel 1). Enamik patsiente oli kasutanud psühhostimulante. Ligikaudu pooltel patsientidel esines katapleksiat; demograafilised ja lähtetaseme näitajad olid katapleksiaga ja katapleksiata patsientidel sarnased.

Patsiendid randomiseeriti rühmadesse, mis said kord ööpäevas kas solriamfetooli 75 mg, 150 mg või 300 mg (kaks korda suurem maksimaalsest soovitatavast ööpäevasest annusest) või platseebot. 12. nädalal täheldati 150 mg rühma randomiseeritud patsientidel MWT ja ESS-i (kahe esmase tulemusnäitaja) ning PGIC (peamise teisese tulemusnäitaja) statistiliselt olulist paranemist platseeborühmaga võrreldes. 75 mg rühma randomiseeritud patsientidel täheldati ESS-i statistiliselt olulist paranemist, aga MWT või PGIC statistiliselt olulist paranemist ei täheldatud (tabel 1). Mõju sõltus annusest, see oli vaadeldav 1. nädalal ja püsis kogu uuringu kestel (joonis 1). Üldiselt täheldati tugevama ravieelse unisusega patsientidel samadel annustel väiksemat mõju kui kergema ravieelse unisusega patsientidel. 12. nädalal täheldati 150 mg solriamfetooli rühmadesse randomiseeritud patsientidel platseeborühmaga võrreldes püsivat päev läbi kestvat ärkvelpüsimise paranemist, mis oli statistiliselt oluline kõigis viies MWT katses ja püsis ligikaudu 9 tundi pärast annuse saamist. Täheldati ka annusest sõltuvat igapäevategevuste sooritamise võime paranemist une funktsionaalsete tulemuste lühiküsimustiku FOSQ-10 (*Functional Outcomes of Sleep Questionnaire Short Version*) põhjal. Annused üle 150 mg ööpäevas ei suurenda efektiivsust piisavalt annusega seotud kõrvaltoimete kompenseerimiseks.

Ööund solriamfetool polüsomnograafia põhjal ei mõjutanud.

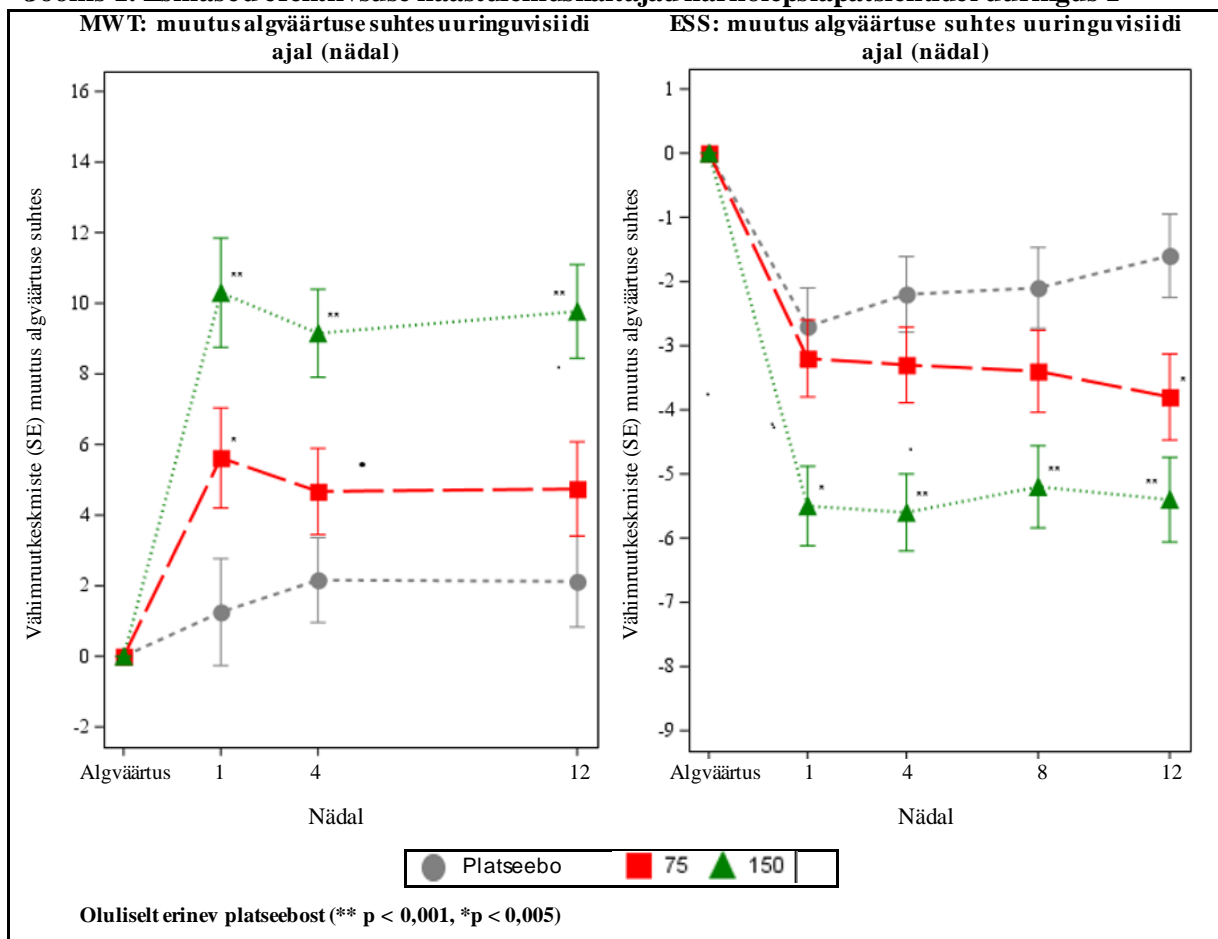
Tabel 1. Uuringu 1 efektiivsusnäitajate ülevaade narkolepsiapatsientidel 12. nädalal

	Ravirühm (N)	Keskmine algskoor (SD)	Keskmine muutus algväärtuse suhtes	Vahe platseeboga (95% CI)	P- väärtus
MW T (min)	<i>Uuring 1</i> Platseebo (58)	6,15 (5,68)	<u>Vähimruutu de keskmine (SE)</u> 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
ES S	<i>Uuring 1</i> Platseebo (58)	17,3 (2,86)	<u>Vähimruutu de keskmine (SE)</u> -1,6 (0,65)	-	-
	Sunosi 75 mg (59)	17,3 (3,53)	-3,8 (0,67)	-2,2 (-4,0, -0,3)	0,0211
	Sunosi 150 mg (55)	17,0 (3,55)	-5,4 (0,66)	-3,8 (-5,6, -2,0)	<0,0001
		Paranenud seisundiga patsientide protsent*	Protsentuaalne vahe platseeboga (95% CI)	P- väärtus	
PGI c	<i>Uuring 1</i> Platseebo (58)	39,7%	-	-	-
	Sunosi 75 mg (59)	67,8%	28,1 (10,8, 45,5)	0,0023	
	Sunosi 150 mg (55)	78,2%	38,5 (21,9, 55,2)	<0,0001	

SD = standardhälve; SE = standardviga; vahe platseeboga = aktiivse ravimi rühma ja platseeborühma lähtetaseme suhtes leitud muutuse vähimruutu keskmine vahe. MWT tulemused on esitatud esimese nelja MWT katse põhjal, positiivne muutus algväärtuse suhtes näitab unelatsi paranemist. ESS-i skaalal näitab negatiivne muutus algväärtuse suhtes päevase liigisuse paranemist. *PGIc põhjal paranenud seisundiga patsientide hulka on arvatud need, kes kirjeldasid väga suurt, suurt ja minimaalset paranemist.

†Nominaalne P-väärtus.

Joonis 1. Esimesed efektiivsuse kaastulemusnäitajad narkolepsiapatsientidel uuringus 1



Obstruktiivne uneapnoe

12-nädalases randomiseeritud topeltblinditud platseebokontrolliga uuringus 2 uuriti solriamfetooli efektiivsust obstruktiivse uneapnoega täiskasvanud patsientidel. Uuringu esimesed kaastulemusnäitajad ja peamine teine tulemusnäitaja olid samad mis uuringus 1. Uuring 3 oli 6-nädalane randomiseeritud ärajätuperioodiga topeltblinditud platseebokontrolliga uuring solriamfetooli efektiivsuse hindamiseks obstruktiivse uneapnoega täiskasvanud patsientidel. Randomiseeritud ärajätuperioodid olid efektiivsusnäitajateks MWT ja ESS-i muutus ning PGIc põhjal hinnatava üldise kliinilise pildi halvenemine randomiseeritud ärajätuperioodi alguse ja lõpu vahel.

Mõlemas uuringus osalemiseks pidi patsiendil enne uuringut olema päevane liigunisuus (ESS-i punktisumma ≥ 10) ja esimese nelja MWT-katse keskmise tulemuse põhjal fikseeritud raskused ärkvelpüsimisega (keskmine une latents alla 30 minuti). Patsiendid sobisid uuringusse, kui nad 1) kasutasid sel ajal obstruktiivse uneapnoe esmast ravi (mis tahes ravisoostumusega), 2) olid varem kasutanud esmast ravi vähemalt kuu aega vähemalt ühe dokumenteeritud muudatusega ravis või 3) olid saanud kirurgilist ravi, millega püüti hingamistakistust korrigeerida. Patsientidel soovitati jätkata kasutatavat obstruktiivse uneapnoe esmast ravi samal määral kogu uuringu ajal. Patsiendid arvati esmase ravi kasutamise põhjal uuringust välja ainult juhul, kui nad olid keeldunud esmasest ravist, nagu CPAP, suuseade või kirurgiline ravi hingamistakistuse korrigeerimiseks.

Obstruktiivse uneapnoega patsientidele oli uuringus 2 iseloomulik halvenenud ärkvelpüsimisvõime (algse MWT keskmise unelatentsi põhjal) ja päevane liigunisuus (ESS-i punktisumma põhjal) (tabel 2). Ravi järgis ligikaudu 71% patsiente (nt ≥ 4 tundi öö kohta $\geq 70\%$ öödel); demograafilised ja lähtetaseme näitajad olid patsientidel sarnased sõltumata ravisoostumusest. Algselt kasutas obstruktiivse uneapnoe esmast ravi ligikaudu 73% patsiente; neist 92% kasutasid positiivrõhku.

Patsiendid randomiseeriti rühmadesse, mis said kord ööpäevas kas solriamfetooli 37,5 mg, 75 mg, 150 mg, 300 mg (kaks korda suurem maksimaalsest soovitatavast ööpäevasest annusest) või

platseebot. 12. nädalal täheldati 75 mg ja 150 mg rühmadesse randomiseeritud patsientidel MWT ja ESS-i (kahe esmase kaastulemusnäitaja) ning PG1c (peamise teisese tulemusnäitaja) statistiliselt olulist paranemist platseeborühmaga võrreldes (tabel 2). 37,5 mg rühma randomiseeritud patsientidel täheldati MWT ja ESS-i statistiliselt olulist paranemist. Mõju suurus sõltus annusest, see oli vaadeldav 1. nädalal ja püsis kogu uuringu kestel (joonis 2). 12. nädalal täheldati 75 mg ja 150 mg Sunosi rühmadesse randomiseeritud patsientidel platseeborühmaga võrreldes püsivat päev läbi kestvat ärkvelpüsimise paranemist, mis oli statistiliselt oluline kõigis viies MWT katses ja püsis ligikaudu 9 tundi pärast annuse saamist. Täheldati ka annusest sõltuvat igapäevategevuste sooritamise võime paranemist FOSQ-10 põhjal. Annused üle 150 mg ööpäevas ei suurenda efektiivsust piisavalt annusega seotud kõrvaltoimete kompenseerimiseks.

Uuringus 2 solriamfetoool polüsomnograafia põhjal ööund ei mõjutanud. 12-nädalase uuringuperioodi jooksul ei täheldatud kliiniliselt olulisi muutusi patsientide obstruktiivse uneapnoe esmase ravi kasutuses. Obstruktiivse uneapnoe esmase ravi järgimine või mittejärgimine ei viidanud efektiivsuse erinevustele.

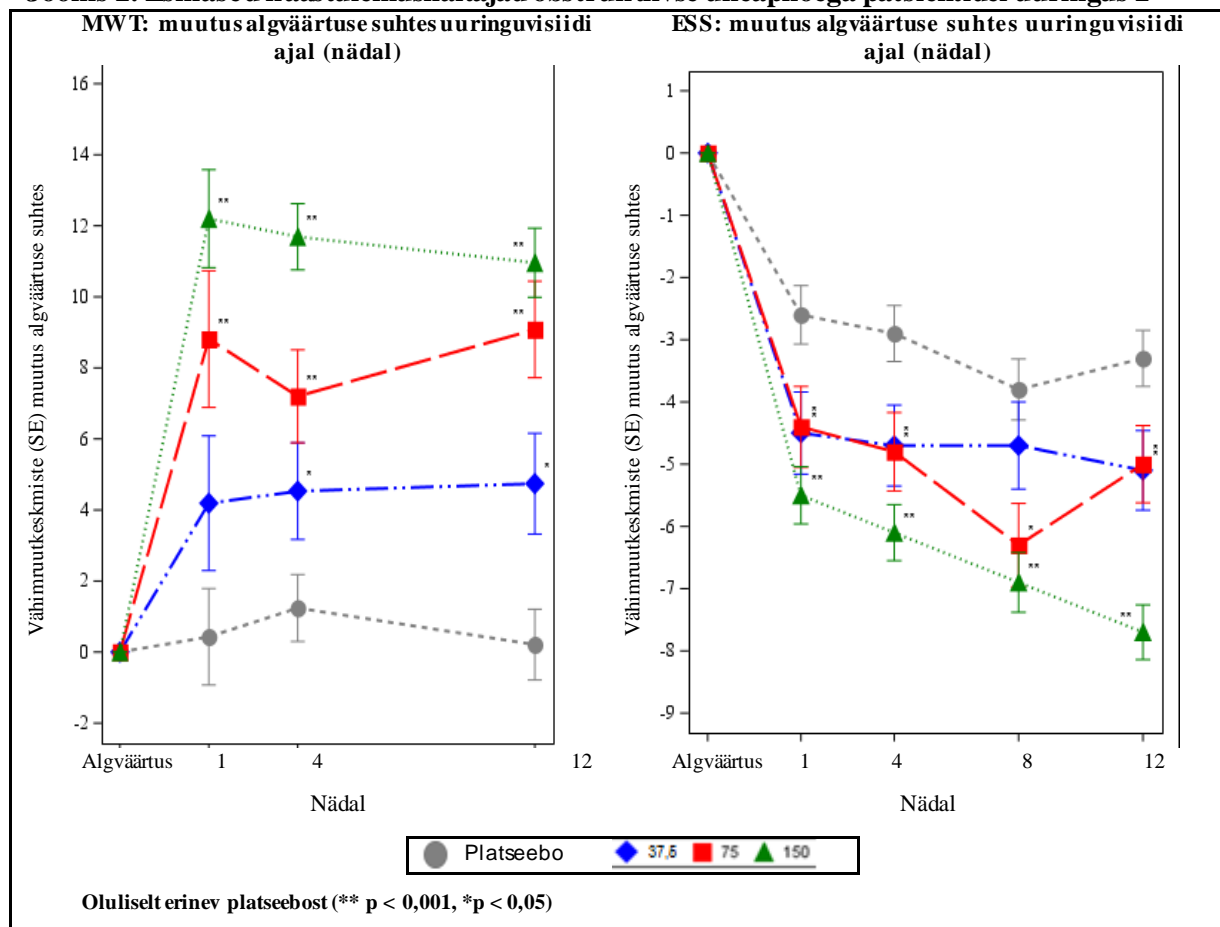
Uuringus 3 olid ravieelsed demograafilised andmed ja haiguse iseärasused sarnased uuringule 2. Ravi alustati annusega 75 mg kord ööpäevas ja seda võis efektiivsuse ja talutavuse põhjal tiitrida minimaalselt 3-päevaste vahedega astmekaupa suuremaks, kuni annuseni 150 mg või 300 mg. Patsiendid võisid annust tiitrida ka väiksemaks, tasemele 75 mg või 150 mg. Randomiseeritud ärajätuperioodil pärast 4-nädalast avatud ravi püsis solriamfetooli saanud patsientide seisund paranenuna, platseebot saanute olukord aga halvenes (MWT vähimruutude keskmine vahe 11,2 minutit, ESS-i vähimruutude keskmine vahe -4,6; mõlema $p < 0,0001$). Solriamfetooli saanud patsiendid kirjeldasid PG1c halvenemist vähem (protsentuaalne vahe -30%; $p = 0,0005$).

Tabel 2. Uuringu 2 efektiivsusnäitajate ülevaade obstruktiivse uneapnoega patsientidel 12. nädalal

	Ravirühm (N)	Keskmine algskoor (SD)	Keskmine muutus algväärtuse suhtes	Vahe platseeboga (95% CI)	P-väärtus
MWT (min)	Platseebo (114)	12,58 (7,14)	<u>Vähimruutude keskmine (SE)</u>	-	-
	Sunosi 37,5 mg (56)	13,6 (8,15)	0,21 (1,0)	4,53 (1,16, 7,90)	0,0086
	Sunosi 75 mg (58)	12,44 (6,91)	4,74 (1,42)	8,87 (5,59, 12,14)	<0,0001
	Sunosi 150 mg (116)	12,54 (7,18)	9,08 (1,36)	10,74 (8,05, 13,44)	<0,0001
			10,96 (0,97)		
ESS	Platseebo (114)	15,6 (3,32)	<u>Vähimruutude keskmine (SE)</u>	-	-
	Sunosi 37,5 mg (56)	15,1 (3,53)	-3,3 (0,45)	-1,9 (-3,4, -0,3)	0,0161
	Sunosi 75 mg (58)	15,0 (3,51)	-5,1 (0,64)	-1,7 (-3,2, -0,2)	0,0233
	Sunosi 150 mg (116)	15,1 (3,37)	-5,0 (0,62)	-4,5 (-5,7, -3,2)	<0,0001
			-7,7 (0,44)		
		Paranenud seisundiga patsientide protsent*	Protsentuaalne vahe platseeboga (95% CI)	P-väärtus	
PG1c	Platseebo (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 = standardhälve; SE = standardviga; vahe platseeboga = aktiivse ravimi rühma ja platseeborühma lähtetaseme suhtes leitud muutuse vähimruutude keskmine vahe. MWT tulemused on esitatud esimese nelja MWT katse põhjal, positiivne muutus algväärtuse suhtes näitab unelatsi paranemist. ESS-i skaalal näitab negatiivne muutus algväärtuse suhtes päevase liigunisuse paranemist. PG1c põhjal paranenud seisundiga patsientide hulka on arvatud need, kes kirjeldasid väga suurt, suurt ja minimaalset paranemist.

Joonis 2. Esmased kaastulemusnäitajad obstruktiivse uneapnoega patsientidel uuringus 2



Pikaajaline efektiivsus narkolepsia ja obstruktiivse uneapnoe puhul

Uuring 4 oli pikaajalise ohutuse ja efektiivsuse püsivuse uuring narkolepsia või obstruktiivse uneapnoega täiskasvanutel, kes olid lõpuni läbinud eelneva uuringu; uuring oli kuni aastase solriamfetoolraviga, selles oli 2-nädalane platseebokontrolliga randomiseeritud ärajätuperiood pärast vähemalt 6 kuud kestnud ravi solriamfetooliga.

Randomiseeritud ärajätuperioodil olid efektiivsusnäitajateks ESS-i muutus ja PGIC põhjal hinnatava üldise kliinilise pildi halvenemine randomiseeritud ärajätuperioodi alguse ja lõpu vahel. Algannus ja tiitrimine olid samasugused nagu uuringus 3.

Randomiseeritud ärajätuperioodil pärast vähemalt 6-kuulist avatud ravi püsis solriamfetooli saanud patsientide olukord paranenuna, platseebot saanute olukord aga halvenes (ESS-i vähimruutkeskmine vahe -3,7; $p < 0,0001$). Solriamfetooli saanud patsiendid kirjeldasid PGIC halvenemist vähem (protsentuaalne vahe -36,2%; $p = 0,0001$). Need tulemused näitavad püsiva solriamfetoolravi efektiivsuse pikaajalist püsivust ja ravitoime pöördumist ravi katkestamisel.

Patsientidel, kes kasutasid uuringu algul esmast obstruktiivse uneapnoe ravi, selle ravi kasutus pikaajalise uuringu käigus ei muutunud.

Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada Sunosi'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta 6...18-aastastel lastel narkolepsia päevase liigunisuse sümptomaatilises ravis (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Solriamfetooli suukaudne biosaadavus on ligikaudu 95%, maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub tühja kõhuga 2-tunnise mediaanse T_{max} järel (vahemik 1,25...3 tundi).

Solriamfetooli võtmisel rasvase toiduga muutusid C_{max} ja AUC vähe, T_{max} pikenes aga ligikaudu 1 tunni võrra. Need tulemused viitavad, et solriamfetooli võib võtta mis tahes toiduga või ilma toiduta.

Jaotumine

Solriamfetooli näiline jaotusruumala on ligikaudu 198,7 l, mis viitab olulisele jaotumisele kudedesse väljapoole veresoonkonda. Seondumine valkudega oli inimese vereplasmas solriamfetooli kontsentratsioonivahemikus 0,059...10,1 $\mu\text{g/ml}$ 13,3%...19,4%. Keskmine vere/plasma kontsentratsioonisuhe oli 1,16...1,29, mis viitab solriamfetooli vähesele seondumisele vererakkudega.

Biotransformatsioon

Solriamfetooli metaboliseeritakse inimkehas minimaalselt.

Koostoimed:

Peale CYP2D6 nõrga inhibeerimise (IC_{50} 360 μM) ei ole solriamfetool ühegi peamise CYP-ensüümi substraat ega inhibiitor ning ei indutseeri kliiniliselt olulistel kontsentratsioonidel ensüüme CYP1A2, 2B6, 3A4 ega UGT1A1. Solriamfetool ei paista olevat membraanitransporterite P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 ega OAT3 substraat ega inhibiitor. Solriamfetool eritub peamiselt uriiniga muutumata kujul ja on mitme neeru kationravimitransporterite vähesel afiinsusega substraat tugeva afiinsusega ühegi uuritud transporterite suhtes (OCT2, MATE1, OCTN1 ja OCTN2). Solriamfetool ei inhibeeri neeru transportereid OCT1, MATE2-K, OCTN1 ega OCTN2, aga inhibeeri nõrgalt transportereid OCT2 (IC_{50} 146 μM) ja MATE1 (IC_{50} 211 μM). Koos viitavad need andmed sellele, et kliiniliselt olulised farmakokineetilised koostoimed on solriamfetooliga ebatõenäolised.

Eritumine

Solriamfetooli näiline keskmine eritumise poolväärtusaeg on 7,1 tundi, näiline üldkliirens on ligikaudu 19,5 l/h. Solriamfetooli neerukliirens on ligikaudu 18,2 l/h.

Inimese massitasakaalu uuringus saadi ligikaudu 95% annusest kätte uriinist muutumata kujul, 1% või vähem saadi kätte väheolulise mitteaktiivse ainevahetussaaduse N-atsetüülsolriamfetoolina. Neerukliirens moodustas enamuse näilisest üldkliirensist ja ületas kreatiniini kliirensi ligikaudu 3 korda, mis viitab sellele, et peamiseks eritumisteedeks on ilmselt lähteravimi aktiivne tubulaarne sekretsioon.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Solriamfetooli farmakokineetika on kliinilises annusevahemikus lineaarne. Tasakaalukontsentratsioon saabub 3 päevaga ja 150 mg manustamine kord ööpäevas toob eeldatavalt kaasa solriamfetooli minimaalse akumuleerumise (1,06-kordne ühe annuse ekspositsioon).

Eriühmad

Neerukahjustus

Normaalse neerufunktsiooniga patsientidega ($eGFR \geq 90$ ml/min/1,73 m²) võrreldes oli solriamfetooli AUC kerge ($eGFR$ 60...89 ml/min/1,73 m²), mõõduka ($eGFR$ 30...59 ml/min/1,73 m²) ja raske ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) neerukahjustusega patsientidel vastavalt ligikaudu 1,5, 2,3 ja 4,4 korda suurem ning $t_{1/2}$ ligikaudu 1,2, 1,9 ja 3,9 korda pikem. Keskmine C_{max} ja mediaanne T_{max} üldiselt neerukahjustuse puhul ei muutunud.

Normaalse neerufunktsiooniga patsientidega ($eGFR \geq 90$ ml/min/1,73 m²) võrreldes oli solriamfetooli AUC hemodialüüsi mittesaavatel ja saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel vastavalt ligikaudu 6,2 ja 4,6 korda suurem ning $t_{1/2}$ vähemalt 13 korda pikem. Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole solriamfetool soovitatav.

Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel eemaldati keskmiselt 21% solriamfetooli hemodialüüsi teel.

Vanus, sugu, rass

Populatsiooni farmakokineetika analüüs näitas, et põhiühismuutujad vanus, sugu ja rass solriamfetooli farmakokineetikat kliiniliselt oluliselt ei mõjuta.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Genotoksilisuse ning isas- ja emasloomade viljakuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Üks kord ööpäevas suukaudse manustamise korduvtoksilisuse uuringud viidi läbi hiirtel (kestusega 3 kuud, täheldatud kõrvaltoimeteta tase 17 mg/kg ööpäevas), rottidel (kestusega 6 kuud koos 3-kuulise taastumisajaga, täheldatava kahjuliku toimeta taset kindlaks ei määratud, väikseim täheldatav kahjuliku toimega annus 29 mg/kg ööpäevas) ja koertel (kestusega 12 kuud koos 3-kuulise taastumisajaga, täheldatava kahjuliku toimeta taset kindlaks ei määratud, väikseim täheldatava kahjuliku toimega annus 8 mg/kg ööpäevas). Nende uuringute põhjal tuletatud solriamfetooli AUC-põhised ohutustegurid (võrreldes kliinilise AUC-ga inimesele soovitatava maksimaalse annuse 150 mg ööpäevas korral) olid hiirte puhul < 1 (täheldatava kahjuliku toimeta taseme põhjal) ning rottide ja koerte puhul < 2 (väikseima täheldatava kahjuliku toimega annuse põhjal), peamiselt solriamfetooli tugevate farmakoloogiliste toimete tõttu kesknärvisüsteemi aktiivsusele.

Pikaajalisi kanterogeensuse uuringuid on tehtud hiirtega, keda raviti solriamfetooli suukaudsete annustega 20, 65 ja 200 mg/kg ööpäevas kuni 104 nädalat, ja rottidega, keda raviti solriamfetooli suukaudsete annustega 35, 80 ja 200 mg/kg ööpäevas kuni 101 nädalat. Solriamfetool ei suurendanud neis eluaegsetes kanterogeensuse uuringutes kasvajaleidude esinemissagedust. AUC-põhised ohutuspiirid suure annusega kuni inimesel soovitatava maksimaalse annusega (150 mg ööpäevas) olid hiirtel ligikaudu 7,8 ja rottidel ligikaudu 20,7. Arvestades negatiivset genotoksilisust ja kasvajate esinemissageduse mittesuurenemist mõlemas kanterogeensuse uuringus, võib järeldada, et solriamfetooliga ei kaasne inimesele kanterogeensuse riski. Solriamfetooliga annuses 65 mg/kg ööpäevas (AUC-põhine ohutuspiir inimesel soovitatava maksimaalse annusega ligikaudu 2,9) ravitud (isastel) hiirtel elulemuse esinemissagedus vähenes kontrollrühmaga võrreldes, kuid mitte solriamfetooliga ravitud rottidel.

Looteareng

Võimalikku mõju lootearengule uuriti tiinetel rottidel ja küülikutel. Embrüol ja lootel avalduv mürgisus (suurem implantatsioonijärgne tiinusekadu rottidel, skeleti väärarengute, sh rinnakulülide väärarengud rottidel ja küülikutel, rottidel tagajäseme pöördumise ja kõverate luude suurem esinemissagedus, ning mõlemal liigil väiksem lootekaal) ja siseelundite peegelasetus rottidel tekkis ainult emasloomal avalduva mürgisuse (vähenenud kehakaalud) korral. See, kas lootel avalduv mürgisus oli emasloomal avalduva mürgisuse tagajärg või tulenes see solriamfetooli otsesest mõjust, ei ole teada. Jaotumisuuringus tiinete rottidega leiti ¹⁴C-solriamfetooli lootekestas (ligikaudu kaks korda kõrgemas kontsentratsioonis kui veres), platsentas ja terves lootes (ligikaudu samas kontsentratsioonis nagu veres), seega ei saa välistada otsest mürgisust lootele. Rottidel jäävad ekspositsiooni piirid emale ja lootele avalduva mürgisuse NOAEL-tasemel alla inimese ekspositsiooni inimesele soovitataval maksimumannusel (AUC põhjal 0,6...0,7), küülikul on ekspositsiooni piirid emale ja lootele avalduva mürgisuse NOAEL-tasemel < 6 (arvutades annuse mg ja kehapiinna m² suhte järgi).

Sünnieelne ja -järgne areng

Rottidel tekitab inimesele soovitatava maksimumannuse inimekspositsiooniga (AUC) võrreldes rohkem kui 0,6...0,7-kordne solriamfetooli ekspositsioon (AUC) tiinuse ja imetamise ajal mürgisust nii emasloomal kui ka kasvu ja arengu häireid järglastel. Inimesele soovitatava maksimumannuse inimekspositsiooniga (AUC) võrreldes 8...12-kordsel ekspositsioonil (AUC) ei ilmnenud pikaajalist mõju õppimisele ja mälule, küll aga langesid järglaste paaritumis- ja tiinusindeksid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

hüdroksüpropüültselluloos
magneesiumstearaat

Polümeerikate

polüvinüülalkohol
makrogool
talk
titaandioksiid (E171)
kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat
Pärast pudeli esmakordset avamist: 120 päeva

6.4 Säilitamise eritingimused

Blistrid: see ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Pudelid: pärast esmast avamist kasutada 4 kuu jooksul. Hoida konteiner tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PCTFE/alumiiniumblister
Pakendis on 7, 28 või 56 õhukese polümeerikattega tabletti.

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel polüpropüleenist (PP) lapsekindla korgiga, mille külge on integreeritud silikageelist desikant. Ühes pudelis on 30 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UENDAMISE KUUPÄEV

16. jaanuar 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

16. jaanuar 2020

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.