

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sunosi 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Sunosi 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Sunosi 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει υδροχλωρική σολριαμφετόλη που ισοδυναμεί με 75 mg σολριαμφετόλης.

Sunosi 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει υδροχλωρική σολριαμφετόλη που ισοδυναμεί με 150 mg σολριαμφετόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Sunosi 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κίτρινο έως σκούρο κίτρινο, μακρόστενο δισκίο, 7,6 mm x 4,4 mm, με το «75» χαραγμένο στη μία πλευρά και μια εγκοπή στην αντίθετη πλευρά.

Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσες δόσεις.

Sunosi 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κίτρινο, μακρόστενο δισκίο, 9,5 mm x 5,6 mm, με το «150» χαραγμένο στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Sunosi ενδείκνυται για τη βελτίωση της εγρήγορσης και τη μείωση της υπερβολικής υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας σε ενήλικες ασθενείς με ναρκοληψία (με ή χωρίς καταπληξία).

Το Sunosi ενδείκνυται για τη βελτίωση της εγρήγορσης και τη μείωση της υπερβολικής υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας (EDS) σε ενήλικες ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια (ΑΥΑ), η EDS των οποίων δεν έχει αντιμετωπιστεί ικανοποιητικά με μια αρχική θεραπεία της ΑΥΑ, όπως η συνεχής θετικής πίεση αεραγωγών (CPAP).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά από επαγγελματία υγείας με εμπειρία στην αντιμετώπιση της ναρκοληψίας ή της ΑΥΑ.

Το Sunosi δεν αποτελεί θεραπεία για την αντιμετώπιση της υποκείμενης απόφραξης των αεραγωγών σε ασθενείς με ΑΥΑ. Η αρχική θεραπεία της ΑΥΑ θα πρέπει να διατηρείται σε αυτούς τους ασθενείς.

Η αρτηριακή πίεση και ο καρδιακός ρυθμός θα πρέπει να αξιολογούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας με σολριαμφετόλη και θα πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ειδικά μετά από αύξηση της δόσης. Η προϋπάρχουσα υπέρταση θα πρέπει να τίθεται υπό έλεγχο πριν από την έναρξη της θεραπείας με σολριαμφετόλη, ενώ θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΜΑΚΣ, ιδιαίτερα ασθενών με προϋπάρχουσα υπέρταση, ασθενών με γνωστή καρδιαγγειακή ή εγκεφαλοαγγειακή νόσο και ηλικιωμένων ασθενών.

Η ανάγκη συνέχισης της θεραπείας με σολριαμφετόλη θα πρέπει να επαναξιολογείται περιοδικά. Αν κάποιος ασθενής παρουσιάσει αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης ή του καρδιακού ρυθμού, οι οποίες δεν μπορούν να αντιμετωπιστούν με μείωση της δόσης της σολριαμφετόλης ή με άλλη κατάλληλη ιατρική παρέμβαση, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της σολριαμφετόλης. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά τη χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που αυξάνουν την αρτηριακή πίεση και τον καρδιακό ρυθμό (βλ. παράγραφο 4.5).

Δοσολογία

Ναρκοληψία

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 75 mg άπαξ ημερησίως, κατά την αφύπνιση. Αν ενδείκνυται κλινικά σε ασθενείς με πιο σοβαρής μορφής επίπεδα υπνηλίας, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο μιας δόσης έναρξης 150 mg.

Ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση, η δόση μπορεί να τιτλοποιηθεί σε υψηλότερο επίπεδο με διπλασιασμό της δόσης ανά διαστήματα τουλάχιστον 3 ημερών, με μια συνιστώμενη μέγιστη ημερήσια δόση των 150 mg άπαξ ημερησίως.

ΑΥΑ

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 37,5 mg άπαξ ημερησίως, κατά την αφύπνιση. Ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση, η δόση μπορεί να τιτλοποιηθεί σε υψηλότερο επίπεδο με διπλασιασμό της δόσης ανά διαστήματα τουλάχιστον 3 ημερών, με μια συνιστώμενη μέγιστη ημερήσια δόση των 150 mg άπαξ ημερησίως.

Το Sunosi μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Η λήψη του Sunosi λιγότερο από 9 ώρες πριν από την ώρα κατάκλισης θα πρέπει να αποφεύγεται καθώς μπορεί να επηρεάσει τον νυκτερινό ύπνο.

Μακροχρόνια χρήση

Σε ασθενείς στους οποίους συνταγογραφείται σολριαμφετόλη, η ανάγκη για συνέχιση της θεραπείας και η κατάλληλη δόση θα πρέπει να αξιολογούνται περιοδικά κατά τη διάρκεια παρατεταμένης θεραπείας.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (> 65 ετών)

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα στους ηλικιωμένους ασθενείς. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης χαμηλότερων δόσεων και στενής παρακολούθησης σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παράγραφο 4.4). Η σολριαμφετόλη αποβάλλεται κατά κύριο λόγο από τους νεφρούς και, δεδομένου ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιθανότερο να έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, η χορήγηση δόσης μπορεί να πρέπει να προσαρμοστεί με βάση την κάθαρση κρεατινίνης σε αυτούς τους ασθενείς.

Νεφρική δυσλειτουργία

Ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 60-89 ml/min): Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30-59 ml/min): Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 37,5 mg άπαξ ημερησίως. Η δόση μπορεί να αυξηθεί έως τα 75 mg κατά μέγιστο άπαξ ημερησίως μετά από 5 ημέρες.

Σοβαρής μορφής νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15-29 ml/min): Η συνιστώμενη δόση είναι 37,5 mg άπαξ ημερησίως.

Νεφρική νόσος τελικού σταδίου (κάθαρση κρεατινίνης <15 ml/min): Η σολριαμφετόλη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Sunosi σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας <18 ετών) δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Sunosi προορίζεται για από στόματος χρήση.

Η χορήγηση μιας δόσης 37,5 mg μπορεί να επιτευχθεί με διχοτόμηση ενός δισκίου των 75 mg στο σημείο εγκοπής του.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Έμφραγμα του μυοκαρδίου εντός του προηγούμενου έτους, ασταθής στηθάγχη, μη ελεγχόμενη υπέρταση, σοβαρές καρδιακές αρρυθμίες και άλλα σοβαρά καρδιακά προβλήματα.
- Ταυτόχρονη χρήση αναστολέων της μονοαμινοξειδάσης (αναστολείς MAO) ή εντός 14 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας με αναστολείς MAO (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ψυχιατρικά συμπτώματα

Η σολριαμφετόλη δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με ιστορικό ψύχωσης ή διπολικών διαταραχών ή με συνοδό ψύχωση ή διπολικές διαταραχές. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών λόγω ψυχιατρικών ανεπιθύμητων ενεργειών οι οποίες θα μπορούσαν να επιδεινώσουν τα συμπτώματα (π.χ. μανιακά επεισόδια) προϋπαρχουσών ψυχιατρικών διαταραχών.

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με σολριαμφετόλη θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως άγχος, αϋπνία και ευερεθιστότητα. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν συχνά κατά την έναρξη της θεραπείας, αλλά έτειναν να αποδράμουν με τη συνέχιση της θεραπείας. Αν αυτά τα συμπτώματα εμμένουν ή επιδεινωθούν, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης ή διακοπής της δόσης.

Αρτηριακή πίεση και καρδιακός ρυθμός

Αναλύσεις δεδομένων από κλινικές δοκιμές έδειξαν ότι η θεραπεία με σολριαμφετόλη αυξάνει τη συστολική αρτηριακή πίεση, τη διαστολική αρτηριακή πίεση και τον καρδιακό ρυθμό με δοσοεξαρτώμενο τρόπο.

Επιδημιολογικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι χρόνιες αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης μείζονος ανεπιθύμητου καρδιαγγειακού συμβάματος (ΜΑΚΣ), συμπεριλαμβανομένων του εγκεφαλικού επεισοδίου, της καρδιακής προσβολής και του καρδιαγγειακού θανάτου. Το μέγεθος της αύξησης του απόλυτου κινδύνου εξαρτάται από την αύξηση της αρτηριακής πίεσης και τον υποκείμενο κίνδυνο εμφάνισης ΜΑΚΣ στον υπό θεραπεία πληθυσμό. Πολλοί ασθενείς με ναρκοληψία και ΑΥΑ έχουν πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΜΑΚΣ, συμπεριλαμβανομένων της υπέρτασης, του διαβήτη, της υπερλιπιδαιμίας και του υψηλού δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ).

Η χρήση σε ασθενείς με ασταθή καρδιαγγειακή νόσο, σοβαρές καρδιακές αρρυθμίες και άλλα σοβαρά καρδιακά προβλήματα αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Οι ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή μορφή νεφρική δυσλειτουργία μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο αυξήσεων της αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού ρυθμού λόγω του παρατεταμένου χρόνου ημίσειας ζωής της σολριαμφετόλης.

Κατάχρηση

Το Sunosi αξιολογήθηκε σε μια μελέτη δυναμικού κατάχρησης από τον άνθρωπο και κατέδειξε χαμηλό δυναμικό κατάχρησης. Τα αποτελέσματα από αυτήν την κλινική μελέτη κατέδειξαν ότι η σολριαμφετόλη παρήγαγε βαθμολογίες προτίμησης του φαρμάκου (Drug Liking) υψηλότερες απ' ό,τι το εικονικό φάρμακο, αλλά γενικώς παρόμοιες ή χαμηλότερες απ' ό,τι η φαιντερμίνη (ένα ασθενές διεγερτικό). Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με ιστορικό κατάχρησης διεγερτικών (π.χ. μεθυλφαινιδάτη, αμφεταμίνη) ή αλκοόλ, και αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία εσφαλμένης χρήσης ή κατάχρησης της σολριαμφετόλης.

Γλαύκωμα κλειστής γωνίας

Στους ασθενείς που λαμβάνουν σολριαμφετόλη μπορεί να εμφανιστεί μυδρίαση. Συνιστάται προσοχή στους ασθενείς με αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση ή στους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο γλαυκώματος κλειστής γωνίας.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία ή οι σύντροφοί τους

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία ή οι άνδρες σύντροφοί τους πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη λήψη σολριαμφετόλης (βλ. παράγραφο 4.6).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων (βλ. παράγραφο 5.2).

Η σολριαμφετόλη δεν πρέπει να συγχωρηγείται με αναστολείς ΜΑΟ ή εντός 14 ημερών μετά τη διακοπή της θεραπείας με αναστολείς ΜΑΟ διότι μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υπερτασικής αντίδρασης (βλ. παράγραφο 4.3).

Η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που αυξάνουν την αρτηριακή πίεση και τον καρδιακό ρυθμό θα πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν τα επίπεδα ντοπαμίνης ή τα οποία δεσμεύονται απευθείας με τους ντοπαμινικούς υποδοχείς μπορεί να οδηγήσουν σε φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις με τη

σολριαμφετόλη. Η ταυτόχρονη χρήση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να γίνεται με προσοχή.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά τη χρήση της σολριαμφετόλης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Το Sunosi δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς τη χρήση αντισύλληψης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η σολριαμφετόλη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν απέκκριση της σολριαμφετόλης στο μητρικό γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/αποφευχθεί η θεραπεία με Sunosi, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Οι επιδράσεις της σολριαμφετόλης στον άνθρωπο είναι άγνωστες. Μελέτες σε ζώα δεν υποδεικνύουν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Στους ασθενείς που λαμβάνουν σταθερές δόσεις σολριαμφετόλης αναμένεται μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης. Μετά τη χορήγηση σολριαμφετόλης μπορεί να εμφανιστούν ζάλη και διαταραχή της προσοχής (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς με μη φυσιολογικά επίπεδα υπνηλίας οι οποίοι λαμβάνουν σολριαμφετόλη, θα πρέπει να ενημερώνονται ότι το επίπεδο εγρήγορσής τους μπορεί να μην επιστρέψει στο φυσιολογικό. Οι ασθενείς με υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, συμπεριλαμβανομένων όσων λαμβάνουν σολριαμφετόλη, θα πρέπει να επαναξιολογούνται τακτικά ως προς το επίπεδο υπνηλίας τους και, αν απαιτείται, να τους συνιστάται να αποφεύγουν την οδήγηση ή οποιαδήποτε άλλη δυνητικά επικίνδυνη δραστηριότητα, ειδικά κατά την έναρξη της θεραπείας ή όταν αλλάζει η δόση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η κεφαλαλγία (11,1%), η ναυτία (6,6%) και η μειωμένη όρεξη (6,8%).

Πινακοποιημένος κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζεται με χρήση της ακόλουθης συνθήκης συχνότητας MedDRA: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Όρεξη μειωμένη	Συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές	Άγχος	Συχνές
	Αϋπνία	Συχνές
	Ευερεθιστότητα	Συχνές
	Τριγμός των οδόντων	Συχνές
	Διέγερση	Όχι συχνές
	Ανησυχία	Όχι συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Πολύ συχνές
	Ζάλη	Συχνές
	Διαταραχή στην προσοχή	Όχι συχνές
	Τρόμος	Όχι συχνές
Καρδιακές διαταραχές	Αίσθημα παλμών	Συχνές
	Ταχυκαρδία	Όχι συχνές
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση	Όχι συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Βήχας	Συχνές
	Δύσπνοια	Όχι συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία	Συχνές
	Διάρροια	Συχνές
	Ξηροστομία	Συχνές
	Κοιλιακό άλγος	Συχνές
	Δυσκοιλιότητα	Συχνές
	Έμετος	Συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Υπεριδρωσία	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αίσθηση εκνευρισμού	Συχνές
	Θωρακική δυσφορία	Συχνές
	Θωρακικό άλγος	Όχι συχνές
	Δίψα	Όχι συχνές
Παρακλινικές εξετάσεις	Καρδιακός ρυθμός αυξημένος	Όχι συχνές
	Αρτηριακή πίεση αυξημένη	Συχνές
	Σωματικό βάρος μειωμένο	Όχι συχνές

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Έναρξη της θεραπείας

Η πλειονότητα των συχνότερα αναφερόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών εμφανίστηκε εντός των πρώτων 2 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας και υποχώρησαν στην πλειονότητα των ασθενών με διάμεση διάρκεια μικρότερη από 2 εβδομάδες.

Δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

Στις κλινικές δοκιμές διάρκειας 12 εβδομάδων που συνέκριναν δόσεις των 37,5 mg, των 75 mg και των 150 mg/ημέρα σολριαμφετόλης με εικονικό φάρμακο, οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονταν με τη δόση: κεφαλαλγία, ναυτία, μειωμένη όρεξη, άγχος, διάρροια και ξηροστομία. Οι δοσολογικές σχέσεις ήταν σε γενικές γραμμές παρόμοιες στους ασθενείς με ΑΥΑ και ναρκοληψία. Ορισμένα συμβάντα, όπως άγχος, αϋπνία, ευερεθιστότητα και διέγερση παρατηρήθηκαν συχνά κατά την έναρξη της θεραπείας, αλλά έτειναν να αποδράμουν με τη συνέχιση της θεραπείας. Αν αυτά τα συμπτώματα εμμένουν ή επιδεινωθούν, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης ή διακοπής της δόσης (βλ. παράγραφο 4.4).

Διακοπή της θεραπείας

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές διάρκειας 12 εβδομάδων, 11 εκ των 396 ασθενών (3%) οι οποίοι λάμβαναν σολριαμφετόλη διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητης

ενέργειας συγκριτικά με 1 εκ των 226 ασθενών (<1%) που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας, οι οποίες εμφανίστηκαν σε περισσότερους από έναν ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με σολριαμφετόλη και σε υψηλότερη συχνότητα απ' ό,τι στο εικονικό φάρμακο, ήταν άγχος, αίσθημα παλμών και ανησυχία, το σύνολο των οποίων εμφανίστηκε με συχνότητα κάτω του 1%.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχουν υπάρξει αναφορές υπερδοσολογίας της σολριαμφετόλης στις κλινικές μελέτες.

Σε υγιείς εθελοντές, υπήρξε μία ανεπιθύμητη ενέργεια ήπιας όψιμης δυσκινησίας και μία ανεπιθύμητη ενέργεια μέτριας ακαθησίας, οι οποίες εμφανίστηκαν σε μια υποθεραπευτική δόση των 900 mg. Τα συμπτώματα υποχώρησαν μετά από διακοπή της θεραπείας.

Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο. Σε περίπτωση ακούσιας υπερδοσολογίας, θα πρέπει να παρέχεται συμπτωματική και υποστηρικτική ιατρική φροντίδα και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά, όπως απαιτείται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ψυχοαναληπτικά, κεντρικώς δρώντα συμπαθομιμητικά, κωδικός ATC: N06BA14

Μηχανισμός δράσης

Ο (Οι) μηχανισμός(οί) με τον (τους) οποίο(ους) η σολριαμφετόλη βελτιώνει την εγρήγορση στους ασθενείς με υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, η οποία σχετίζεται με ναρκοληψία ή αποφρακτική υπνική άπνοια, δεν έχει(ουν) χαρακτηριστεί πλήρως. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητά της θα μπορούσε να μεσολαβείται από τη δράση της ως αναστολέα επαναπρόσληψης της ντοπαμίνης και της νορεπινεφρίνης (DNRI).

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Δεδομένα in vitro

Σε πειράματα δέσμευσης ραδιοσημασμένου συνδέτη με κύτταρα που εξέφραζαν κλωνοποιημένους ανθρώπινους υποδοχείς/μεταφορείς, η σολριαμφετόλη έδειξε συγγένεια δέσμευσης με τον μεταφορέα της ντοπαμίνης (Ki [σταθερά αναστολής] επαναλήψεων = 6,3 και 14,2 μM) και τον μεταφορέα της νορεπινεφρίνης (Ki [σταθερά αναστολής] επαναλήψεων = 3,7 και > 10 μM) αλλά δεν έδειξε καμία αξιοσημείωτη συγγένεια δέσμευσης με τον μεταφορέα της σεροτονίνης. Η σολριαμφετόλη ανέστειλε την επαναπρόσληψη της ντοπαμίνης (IC₅₀ [συγκέντρωση αναστολής κατά 50%] επαναλήψεων = 2,9 και 6,4 μM) και της νορεπινεφρίνης (IC₅₀ [συγκέντρωση αναστολής κατά 50%]=4,4 μM) αλλά όχι και της σεροτονίνης από αυτά τα κύτταρα.

Δεδομένα in vivo σε ζώα

Σε παρεντερικές δόσεις που οδήγησαν σε σαφείς προάγουσες την εγρήγορση επιδράσεις σε αρουραίους, η σολριαμφετόλη αύξησε τα επιμέρους επίπεδα ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα και τα

επίπεδα νορεπινεφρίνης στον προμετωπιαίο φλοιό, ενώ δεν έδειξε αξιοσημείωτη δέσμευση στον μεταφορέα ντοπαμίνης και νορεπινεφρίνης των αρουραίων σε ένα αυτοραδιογραφικό πείραμα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ναρκοληψία

Η μελέτη 1, μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων, αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της σολριαμφετόλης σε ενήλικες ασθενείς με ναρκοληψία (με ή χωρίς καταπληξία).

Για την ένταξη σε αυτήν τη μελέτη, οι ασθενείς έπρεπε να έχουν υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας (βαθμολογία στην κλίμακα υπνηλίας Epworth [Epworth Sleepiness Scale, ESS] μεγαλύτερη ή ίση του 10) και να αντιμετωπίζουν δυσκολία στη διατήρηση της εγρήγορσης (μέσος χρόνος επέλευσης του ύπνου μικρότερος ή ίσος των 25 λεπτών) όπως τεκμηριωνόταν από τον μέσο όρο των πρώτων 4 δοκιμών της δοκιμασίας διατήρησης της εγρήγορσης (Maintenance of Wakefulness Test, MWT) διάρκειας 40 λεπτών κατά την έναρξη της μελέτης.

Τα μέτρα της αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή από την έναρξη έως την εβδομάδα 12 στα εξής: ικανότητα του ασθενούς να μείνει ξύπνιος, όπως μετριοτάνα από τον μέσο χρόνο επέλευσης του ύπνου στη δοκιμασία MWT, υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, όπως μετριοτάνα από την κλίμακα ESS, και βελτίωση της συνολικής κλινικής κατάστασης, όπως αξιολογούνταν από την κλίμακα γενικής εντύπωσης του ασθενούς για τη μεταβολή (Patient Global Impression of Change, PGIC). Η κλίμακα ESS είναι ένα 8 στοιχείων εργαλείο μέτρησης βασισμένο σε αναφορές από τους ασθενείς το οποίο μετράει την πιθανότητα να αποκοιμηθούν οι ασθενείς κατά τις συνηθείς καθημερινές δραστηριότητες. Η PGIC είναι μια κλίμακα 7 σημείων που κυμαίνεται από το «βελτιώθηκε πάρα πολύ» έως το «επιδεινώθηκε πάρα πολύ», η οποία αξιολογεί τη μεταβολή της κλινικής κατάστασης όπως αναφέρεται από τον ασθενή.

Οι ασθενείς με ναρκοληψία χαρακτηρίζονταν από μειωμένη εγρήγορση και υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, όπως υποδεικνυόταν από τη βαθμολογία MWT για τον μέσο χρόνο επέλευσης ύπνου και τη βαθμολογία ESS κατά την έναρξη, αντίστοιχα (πίνακας 1). Οι περισσότεροι ασθενείς είχαν προηγούμενη χρήση ψυχοδιεγερτικών. Η καταπληξία ήταν παρούσα περίπου στο ήμισυ των ασθενών συνολικά. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών με καταπληξία και των ασθενών χωρίς καταπληξία.

Σε αυτήν τη μελέτη, οι ασθενείς με ναρκοληψία τυχαιοποιήθηκαν για τη λήψη σολριαμφετόλης 75 mg, 150 mg ή 300 mg (δύο φορές η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση) ή εικονικού φαρμάκου άπαξ ημερησίως. Την εβδομάδα 12, οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη δόση των 150 mg έδειξαν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στις βαθμολογίες MWT και ESS (συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία), καθώς και στη βαθμολογία PGIC (κύριο δευτερεύον καταληκτικό σημείο), σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη 75 mg έδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στη βαθμολογία ESS αλλά όχι στη βαθμολογία MWT ή PGIC (πίνακας 1). Αυτές οι επιδράσεις ήταν δοσοεξαρτώμενες, παρατηρήθηκαν την εβδομάδα 1 και διατηρήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης (εικόνα 1). Γενικά, στις ίδιες δόσεις, παρατηρήθηκε μικρότερο μέγεθος επίδρασης στους ασθενείς με πιο σοβαρής μορφής αρχικά επίπεδα υπνηλίας σε σχέση με τα λιγότερο σοβαρής μορφής. Την εβδομάδα 12, οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν για τη λήψη 150 mg σολριαμφετόλης επέδειξαν σταθερές βελτιώσεις της εγρήγορσης καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας, οι οποίες ήταν στατιστικά σημαντικές σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο για κάθε μία εκ των 5 δοκιμών MWT, έχοντας διάρκεια περίπου 9 ωρών μετά τη χορήγηση της δόσης. Παρατηρήθηκαν δοσοεξαρτώμενες βελτιώσεις της ικανότητας διενέργειας καθημερινών δραστηριοτήτων, όπως μετρήθηκαν από τη σύντομη έκδοση του ερωτηματολογίου λειτουργικών εκβάσεων ύπνου (Functional Outcomes Sleep Questionnaire, FOSQ-10). Δοσολογίες άνω των 150 mg ημερησίως δεν παρέχουν αυξημένη αποτελεσματικότητα επαρκή ώστε να υπερισχύει των δοσοσχετιζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.

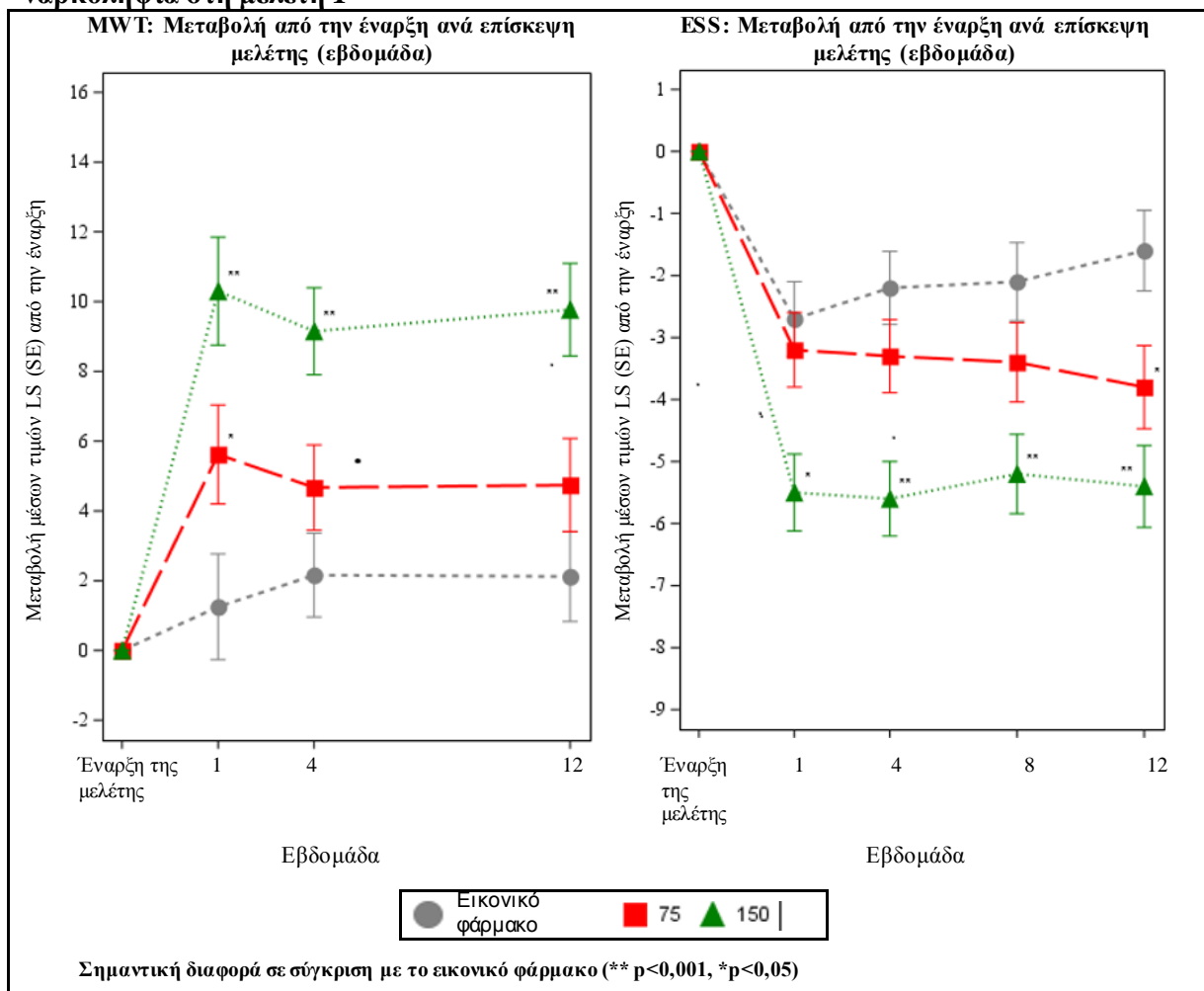
Ο νυκτερινός ύπνος όπως μετρήθηκε με πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου δεν επηρεάστηκε από τη χρήση σολριαμφετόλης.

Πίνακας 1. Επισκόπηση των στοιχείων αποτελεσματικότητας την εβδομάδα 12 στους ασθενείς με ναρκοληψία στη μελέτη 1

	Ομάδες θεραπείας (N)	Μέση βαθμολογία κατά την έναρξη (SD)	Μέση μεταβολή από την έναρξη	Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (ΔΕ 95%)	Τιμή p
MWT (λεπτά)	<i>Μελέτη 1</i>		<u>Μέση τιμή LS (SE)</u>		
	Εικονικό φάρμακο (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
ESS	<i>Μελέτη 1</i>		<u>Μέση τιμή LS (SE)</u>		
	Εικονικό φάρμακο (58)	17,3 (2,86)	-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
		Ποσοστό ασθενών που βελτιώθηκαν*		Ποσοστιαία διαφορά από το εικονικό φάρμακο (ΔΕ 95%)	Τιμή p
PGIc	<i>Μελέτη 1</i>				
	Εικονικό φάρμακο (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 = τυπική απόκλιση, SE = τυπικό σφάλμα, Μέση τιμή LS = μέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων, Διαφορά από το εικονικό φάρμακο = μέση διαφορά ελάχιστων τετραγώνων στη μεταβολή από την έναρξη ανάμεσα στο δραστικό και το εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα MWT προκύπτουν από τις πρώτες 4 δοκιμές της δοκιμασίας MWT και μια θετική μεταβολή από την έναρξη αντιπροσωπεύει τη βελτίωση στον χρόνο έως την επέλευση του ύπνου. Στην κλίμακα ESS, μια αρνητική μεταβολή από την έναρξη αντιπροσωπεύει βελτίωση στην υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας. *Το ποσοστό των ασθενών που βελτιώθηκαν στην κλίμακα PGIc περιλαμβάνει όλους ανέφεραν «πάρα πολλή», «πολλή» και «ελάχιστη» βελτίωση.
[†]Ονομαστική τιμή p.

Εικόνα 1: Συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας στους ασθενείς με ναρκοληψία στη μελέτη 1



AYA

Η μελέτη 2, μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διάρκειας 12 εβδομάδων μελέτη παράλληλων ομάδων αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της σολριαμετόλης σε ενήλικες ασθενείς με AYA. Τα συμπρωτεύοντα και τα κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία σε αυτήν την μελέτη ήταν πανομοιότυπα με αυτά της μελέτης 1. Η μελέτη 3 ήταν μια τυχαιοποιημένης απόσυρσης από τη θεραπεία, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 6 εβδομάδων που εξέτασε την αποτελεσματικότητα της σολριαμετόλης σε ενήλικες ασθενείς με AYA. Τα μέτρα της αποτελεσματικότητας στην περίοδο τυχαιοποιημένης απόσυρσης από τη θεραπεία ήταν η μεταβολή από την αρχή έως το τέλος της περιόδου τυχαιοποιημένης απόσυρσης από τη θεραπεία στη δοκιμασία MWT, η κλίμακα ESS, και η επιδείνωση της συνολικής κλινικής κατάστασης όπως αξιολογήθηκε από την κλίμακα PGIC.

Για την ένταξη και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς έπρεπε να έχουν υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας (βαθμολογία ESS ≥ 10) και να αντιμετωπίζουν δυσκολία στη διατήρηση της εγρήγορσης (μέσος χρόνος επέλευσης του ύπνου < 30 λεπτά όπως τεκμηριωνόταν από τον μέσο όρο των πρώτων 4 δοκιμών της δοκιμασίας MWT) κατά την έναρξη της μελέτης. Οι ασθενείς ήταν επιλέξιμοι εάν: 1) χρησιμοποιούσαν τη δεδομένη στιγμή μια αρχική θεραπεία της AYA (σε οποιοδήποτε επίπεδο τήρησης), 2) είχαν χρησιμοποιήσει προηγουμένως μια αρχική θεραπεία για τουλάχιστον ένα μήνα με τουλάχιστον μία τεκμηριωμένη προσαρμογή της θεραπείας, ή 3) είχαν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση σε μια προσπάθεια αντιμετώπισης της υποκείμενης απόφραξης. Οι ασθενείς ενθαρρύνονταν να εξακολουθήσουν να λαμβάνουν την τρέχουσα αρχική θεραπεία τους για την AYA στο ίδιο επίπεδο χρήσης καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Οι ασθενείς αποκλείονταν μόνο με βάση την εκ μέρους τους χρήση αρχικής θεραπείας αν είχαν αρνηθεί να δοκιμάσουν μια

αρχική θεραπεία, όπως η CPAP, μια από του στόματος συσκευή ή χειρουργική επέμβαση για την αντιμετώπιση της υποκείμενης απόφραξης.

Στη μελέτη 2, οι ασθενείς με AYA χαρακτηρίζονταν από μειωμένη εγρήγορση και υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας (EDS), όπως υποδεικνυόταν από τη βαθμολογία MWT για τον μέσο χρόνο επέλευσης ύπνου και τη βαθμολογία ESS κατά την έναρξη, αντίστοιχα (πίνακας 2). Περίπου το 71% των ασθενών έδειξε συμμόρφωση (π.χ. ≥ 4 ώρες κάθε νύχτα σε $\geq 70\%$ των νυκτών), τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών ανεξάρτητα από τη συμμόρφωση στην αρχική θεραπεία της AYA. Κατά την έναρξη, αρχική θεραπεία της AYA χρησιμοποιούνταν από περίπου το 73% των ασθενών. Το 92% αυτών των ασθενών χρησιμοποιούσε θετική πίεση αεραγωγών (PAP).

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για τη λήψη σολριαμφετόλης 37,5 mg, 75 mg, 150 mg, 300 mg (δύο φορές η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση) ή εικονικού φαρμάκου άπαξ ημερησίως. Την εβδομάδα 12, οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στα σκέλη δόσης των 75 mg και των 150 mg έδειξαν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στις βαθμολογίες MWT και ESS (συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία), καθώς και στη βαθμολογία PGIc (κύριο δευτερεύον καταληκτικό σημείο), σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (πίνακας 2). Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στα 37,5 mg σολριαμφετόλης έδειξαν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις με βάση τις βαθμολογίες MWT και ESS. Αυτές οι επιδράσεις παρατηρήθηκαν την εβδομάδα 1, διατηρήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης και ήταν δοσοεξαρτώμενες (εικόνα 2). Την εβδομάδα 12, οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν για τη λήψη 75 mg και 150 mg του Sunosi επέδειξαν σταθερές βελτιώσεις της εγρήγορσης καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας, οι οποίες ήταν στατιστικά σημαντικές σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο για κάθε μία εκ των 5 δοκιμών MWT, έχοντας διάρκεια περίπου 9 ωρών μετά τη χορήγηση της δόσης. Παρατηρήθηκαν δοσοεξαρτώμενες βελτιώσεις της ικανότητας διενέργειας καθημερινών δραστηριοτήτων, όπως μετρήθηκαν από το ερωτηματολόγιο FOSQ-10. Δοσολογίες άνω των 150 mg ημερησίως δεν παρέχουν αυξημένη αποτελεσματικότητα επαρκή ώστε να υπερισχύει των δοσοσχετιζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Ο νυκτερινός ύπνος, όπως μετρήθηκε με πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου, δεν επηρεάστηκε από τη χρήση σολριαμφετόλης στη μελέτη 2. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές μεταβολές στη χρήση αρχικής θεραπείας AYA από τους ασθενείς καθ' όλη τη διάρκεια των 12 εβδομάδων της περιόδου της μελέτης σε οποιαδήποτε ομάδα θεραπείας. Η τήρηση/μη τήρηση της αρχικής θεραπείας για την AYA δεν έδειξε στοιχεία διαφοροποιημένης αποτελεσματικότητας.

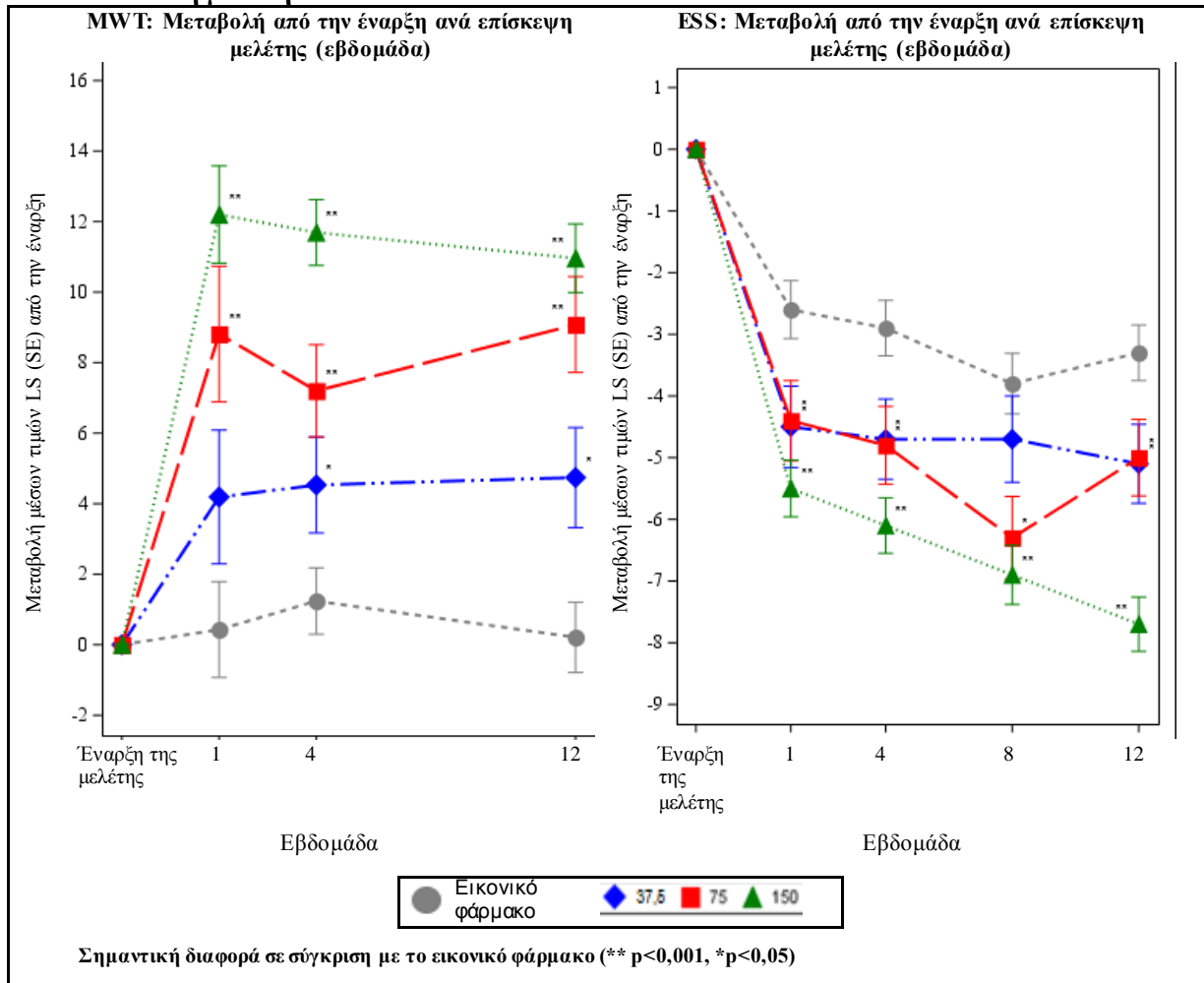
Στη μελέτη 3, τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν παρόμοια με αυτά του πληθυσμού μελέτης της μελέτης 2. Η δόση ξεκινούσε στα 75 mg άπαξ ημερησίως και μπορούσε να τιτλοποιηθεί προς τα επάνω κατά ένα επίπεδο δόσης σε διαστήματα όχι μικρότερα των 3 ημερών, σύμφωνα με την αποτελεσματικότητα και την ανεκτικότητα, έως τα 150 mg ή τα 300 mg. Οι ασθενείς μπορούσαν επίσης να τιτλοποιήσουν προς τα κάτω, στα 75 mg ή τα 150 mg. Οι ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με σολριαμφετόλη διατήρησαν τη βελτίωση, ενώ οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο επιδεινώθηκαν (μέση διαφορά LS της τάξης των 11,2 λεπτών στη δοκιμασία MWT και -4,6 στη βαθμολογία ESS, αμφότερες $p < 0,0001$) κατά τη διάρκεια της περιόδου τυχαιοποιημένης απόσυρσης από τη θεραπεία μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης. Λιγότεροι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με σολριαμφετόλη ανέφεραν επιδείνωση στην κλίμακα PGIc (ποσοστιαία διαφορά 30%, $p = 0,0005$).

Πίνακας 2. Επισκόπηση των στοιχείων αποτελεσματικότητας την εβδομάδα 12 στους ασθενείς με ΑΥΑ στη μελέτη 2

	Ομάδα θεραπείας (N)	Μέση βαθμολογία κατά την έναρξη (SD)	Μέση μεταβολή από την έναρξη	Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (ΔΕ 95%)	Τιμή p
MWT (λεπτά)	Εικονικό φάρμακο (114)	12,58 (7,14)	<u>Μέση τιμή</u> <u>LS (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	Εικονικό φάρμακο (114)	15,6 (3,32)	<u>Μέση τιμή</u> <u>LS (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
		Ποσοστό ασθενών που βελτιώθηκαν*	Ποσοστιαία διαφορά από το εικονικό φάρμακο (ΔΕ 95%)	Τιμή p	
PGIc	Εικονικό φάρμακο (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= τυπική απόκλιση, SE = τυπικό σφάλμα, Μέση τιμή LS = μέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων στη μεταβολή από την έναρξη ανάμεσα στο δραστικό και το εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα MWT προκύπτουν από τις πρώτες 4 δοκιμές της δοκιμασίας MWT και η θετική μεταβολή από την έναρξη αντιπροσωπεύει τη βελτίωση στον χρόνο έως την επέλευση του ύπνου. Στην κλίμακα ESS, μια αρνητική μεταβολή από την έναρξη αντιπροσωπεύει βελτίωση στην υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας. *Το ποσοστό των ασθενών που βελτιώθηκαν στην κλίμακα PGIc περιλαμβάνει όσους ανέφεραν «πέρα πολλή», «πολλή» και «ελάχιστη» βελτίωση.

Εικόνα 2: Συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας στους ασθενείς με ΑΥΑ στη μελέτη 2



Μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα στη ναρκοληψία και την ΑΥΑ

Η μελέτη 4 ήταν μια μελέτη μακροπρόθεσμης ασφάλειας και διατήρησης της αποτελεσματικότητας για έως και ένα έτος θεραπείας με σολριαμφετόλη, συμπεριλαμβανομένης μιας ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου τυχαιοποιημένης απόσυρσης από τη θεραπεία διάρκειας 2 εβδομάδων, μετά από τουλάχιστον 6 μήνες θεραπείας με σολριαμφετόλη, σε ενήλικες ασθενείς με ναρκοληψία ή ΑΥΑ οι οποίοι είχαν ολοκληρώσει μια προηγούμενη δοκιμή.

Τα μέτρα της αποτελεσματικότητας στην περίοδο τυχαιοποιημένης απόσυρσης από τη θεραπεία ήταν η μεταβολή από την αρχή έως το τέλος της περιόδου τυχαιοποιημένης απόσυρσης από τη θεραπεία στη βαθμολογία ESS και η επιδείνωση της συνολικής κλινικής κατάστασης όπως αξιολογήθηκε από την κλίμακα PGIC. Η έναρξη και η τιτλοποίηση της δόσης ήταν πανομοιότυπες με αυτές της μελέτης 3.

Οι ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με σολριαμφετόλη εξακολούθησαν να παρουσιάζουν βελτίωση, ενώ οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο επιδεινώθηκαν (μέση διαφορά LS της τάξης του -3,7 στη βαθμολογία ESS, p<0,0001) κατά τη διάρκεια της περιόδου τυχαιοποιημένης απόσυρσης από τη θεραπεία έπειτα από τουλάχιστον 6 μήνες θεραπείας ανοικτής επισήμανσης. Λιγότεροι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με σολριαμφετόλη ανέφεραν επιδείνωση στην κλίμακα PGIC (ποσοστιαία διαφορά -36,2%, p<0,0001). Αυτά τα αποτελέσματα καταδεικνύουν μακροπρόθεσμη διατήρηση της αποτελεσματικότητας με τη συνέχιση της θεραπείας με σολριαμφετόλη, καθώς και μια αναστροφή του θεραπευτικού οφέλους μετά τη διακοπή της εν λόγω θεραπείας.

Για τους ασθενείς που χρησιμοποιούσαν μια αρχική θεραπεία για την ΑΥΑ κατά την έναρξη της μελέτης, η χρήση αρχικής θεραπείας για την ΑΥΑ δεν άλλαξε κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας μελέτης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Sunosi σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού από την ηλικία των 6 ετών έως την ηλικία κάτω των 18 ετών στη συμπτωματική θεραπεία της υπερβολικής υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η από στόματος βιοδιαθεσιμότητα της σολριαμφετόλης είναι περίπου 95% με τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να λαμβάνουν χώρα σε μια διάμεση T_{max} της τάξης των 2 ωρών (εύρος 1,25 έως 3 ώρες) υπό συνθήκες νηστείας.

Η κατάποση της σολριαμφετόλης με γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά οδήγησε σε ελάχιστες μεταβολές στη C_{max} και την AUC. Ωστόσο, παρατηρήθηκε καθυστέρηση περίπου 1 ώρας στην T_{max} . Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η σολριαμφετόλη μπορεί να ληφθεί ανεξαρτήτως τροφής.

Κατανομή

Ο φαινόμενος όγκος κατανομής της σολριαμφετόλης είναι περίπου 198,7 l, που υποδεικνύει εκτεταμένη κατανομή στους ιστούς πέραν του αγγειακού διαμερίσματος. Η δέσμευση πρωτεϊνών στο πλάσμα κυμάνθηκε από 13,3% έως 19,4% στο εύρος συγκέντρωσης της σολριαμφετόλης της τάξης των 0,059 έως 10,1 mg/ml στο ανθρώπινο πλάσμα. Ο μέσος λόγος της συγκέντρωσης στο πλάσμα προς τη συγκέντρωση στο αίμα κυμάνθηκε από 1,16 έως 1,29, υποδεικνύοντας μικρό εύρος δέσμευσης της σολριαμφετόλης στα κύτταρα του αίματος.

Βιομετασχηματισμός

Η σολριαμφετόλη μεταβολίζεται ελάχιστα στον άνθρωπο.

Αλληλεπιδράσεις

Με την εξαίρεση της ασθενούς αναστολής του CYP2D6 (IC_{50} της τάξης των 360 μ M), η σολριαμφετόλη δεν αποτελεί υπόστρωμα ούτε αναστολέα κανενός από τα κύρια ένζυμα CYP και δεν επάγει τα ένζυμα CYP1A2, 2B6, 3A4 ή UGT1A1 σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις. Η σολριαμφετόλη δεν φαίνεται να αποτελεί υπόστρωμα ούτε αναστολέα των μεμβρανικών μεταφορέων της P-grp, της BCRP, του OATP1B1, του OATP1B3, του OAT1 ή του OAT3. Η σολριαμφετόλη απεκκρίνεται κατά κύριο λόγο αμετάβλητη στα ούρα και αποτελεί χαμηλής συγγένειας υπόστρωμα πολλαπλών νεφρικών κατιονικών μεταφορέων της δραστικής ουσίας, χωρίς ισχυρή συγγένεια με κανέναν μεμονωμένο μεταφορέα που δοκιμάστηκε (OCT2, MATE1, OCTN1 και OCTN2). Η σολριαμφετόλη δεν αποτελεί αναστολέα των νεφρικών μεταφορέων OCT1, MATE2-K, OCTN1 ή OCTN2 αλλά αποτελεί ασθενή αναστολέα του OCT2 (IC_{50} της τάξης των 146 μ M) και του MATE1 (IC_{50} της τάξης των 211 μ M). Λαμβανόμενα υπόψη μαζί, αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι είναι απίθανο να υπάρξουν κλινικά σημαντικές ΦΚ αλληλεπιδράσεις φαρμάκων σε ασθενείς που λαμβάνουν σολριαμφετόλη.

Αποβολή

Ο φαινόμενος μέσος χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής της σολριαμφετόλης είναι 7,1 ώρες, ενώ η φαινόμενη συνολική κάθαρση είναι περίπου 19,5 l/h. Η νεφρική κάθαρση για τη σολριαμφετόλη είναι περίπου 18,2 l/h.

Σε μια μελέτη ισοζυγίου μάζας στον άνθρωπο, περίπου το 95% της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα ως αμετάβλητη σολριαμφετόλη, ενώ το 1% ή λιγότερο της δόσης ανακτήθηκε ως ο ελάχιστων ανενεργός μεταβολίτης N-ακετυλοσολριαμφετόλη. Η νεφρική κάθαρση αποτελούσε την πλειονότητα της φαινόμενης ολικής κάθαρσης και υπερέβαινε περίπου 3 φορές την κάθαρση κρεατινίνης, υποδεικνύοντας ότι η ενεργή σωληναριακή απέκκριση του μητρικού φαρμάκου πιθανώς αποτελεί την κύρια οδό αποβολής.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η σολριαμφετόλη επιδεικνύει γραμμική φαρμακοκινητική στο κλινικό εύρος δόσης. Η σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται σε 3 ημέρες και η άπαξ ημερησίως χορήγηση 150 mg αναμένεται να οδηγήσει σε ελάχιστη συσσώρευση σολριαμφετόλης (1,06 φορές την έκθεση σε μεμονωμένη δόση).

Ειδικό πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (eGFR [εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης] ≥ 90 ml/min/1,73 m²), η AUC της σολριαμφετόλης ήταν περίπου 1,5, 2,3 και 4,4 φορές υψηλότερη, ενώ η t_{1/2} αυξήθηκε περίπου 1,2, 1,9 και 3,9 φορές στους ασθενείς με ήπια (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²), μέτρια (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) ή σοβαρής μορφής (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα. Σε γενικές γραμμές, η μέση τιμή C_{max} και η διάμεση τιμή T_{max} δεν επηρεάστηκαν από τη νεφρική δυσλειτουργία.

Σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²), η AUC της σολριαμφετόλης ήταν περίπου 6,2 και 4,6 φορές υψηλότερη, αντίστοιχα, στους ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που δεν υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση και στους ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση, και η t_{1/2} αυξήθηκε τουλάχιστον 13 φορές. Η σολριαμφετόλη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Στους ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου, κατά μέσο όρο το 21% της σολριαμφετόλης αφαιρέθηκε με αιμοδιύλιση.

Ηλικία, φύλο, φυλή

Η ανάλυση ΦΚ πληθυσμού υπέδειξε ότι οι εγγενείς συμμεταβλητές της ηλικίας, του φύλου και της φυλής δεν έχουν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική της σολριαμφετόλης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες γονοτοξικότητας και γονιμότητας αρρένων και θηλέων.

Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων με ημερήσια από στόματος εφαρμογή διενεργήθηκαν σε ποντικούς [διάρκεια 3 μήνες, ανώτατο επίπεδο δόσης στο οποίο δεν παρατηρούνται ανεπιθύμητες ενέργειες (NOAEL) 17 mg/kg/ημέρα], σε αρουραίους [διάρκεια 6 μήνες με μια περίοδο ανάκαμψης 3 μηνών, χωρίς τεκμηρίωση του NOAEL, κατώτατο επίπεδο δόσης στο οποίο παρατηρούνται ανεπιθύμητες ενέργειες (LOAEL) 29 mg/kg/ημέρα] και σε σκύλους (διάρκεια 12 μήνες με περίοδο ανάκαμψης 3 μηνών, χωρίς τεκμηρίωση του NOAEL, LOAEL 8 mg/kg/ημέρα). Οι βασισόμενοι στην AUC παράγοντες ασφάλειας για τη σολριαμφετόλη που προέκυψαν από αυτές τις μελέτες (βάσει σύγκρισης με την κλινική AUC στη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο των 150 mg/ημέρα) ήταν <1 για τους ποντικούς (με βάση το NOAEL) και <2 για τους αρουραίους και τους σκύλους (με βάση το LOAEL), κυρίως λόγω υπερβολικών φαρμακολογικών επιδράσεων της σολριαμφετόλης στη δραστηριότητα του ΚΝΣ.

Μακροχρόνιες μελέτες καρκινογένεσης έχουν διενεργηθεί σε ποντικούς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με από του στόματος δόσεις σολριαμφετόλης των 20, 65 και 200 mg/kg/ημέρα για έως και 104 εβδομάδες, και σε αρουραίους, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με από του στόματος δόσεις σολριαμφετόλης των 35, 80 και 200 mg/kg/ημέρα για έως και 101 εβδομάδες. Η σολριαμφετόλη δεν

αύξησε τη συχνότητα εμφάνισης νεοπλασματικών ευρημάτων σε αυτές τις δια βίου δοκιμασίες καρκινογένεσης. Τα βασισζόμενα στην AUC περιθώρια ασφάλειας στην υψηλή δόση έως τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο (MRHD, 150 mg/ημέρα) ήταν περίπου 7,8 στους ποντικούς και περίπου 20,7 στους αρουραίους. Λαμβανομένης υπόψη της αρνητικής γονοτοξικότητας και της απουσίας αύξησης της συχνότητας εμφάνισης όγκων σε αμφότερες τις μελέτες καρκινογένεσης, μπορεί να συναχθεί το συμπέρασμα ότι η σολριαμφετόλη δεν ενέχει κίνδυνο καρκινογένεσης για τον άνθρωπο. Σε σύγκριση με μάρτυρες, το ποσοστό επιβίωσης ήταν μειωμένο στους (αρσενικούς) ποντικούς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με σολριαμφετόλη, κατά μέγιστο σε δόση 65 mg/kg/ημέρα (βασισζόμενο στην AUC περιθώριο ασφάλειας έως την MRHD περίπου 2,9), αλλά όχι στους αρουραίους που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με σολριαμφετόλη.

Ανάπτυξη εμβρύου/κύηματος

Πιθανές επιδράσεις στην ανάπτυξη του εμβρύου/κύηματος διερευνήθηκαν σε εγκυμονούντες αρουραίους και εγκυμονούντα κουνέλια. Η τοξικότητα στο έμβryo/κύημα (αυξημένη απώλεια μετά την εμφύτευση στους αρουραίους, αυξημένη συχνότητα εμφάνισης σκελετικών ανωμαλιών που περιλάμβαναν κακή ευθυγράμμιση των στερνιδίων στους αρουραίους και τα κουνέλια, περιστροφή των οπίσθιων άκρων και λυγισμένα οστά στους αρουραίους και μειωμένο εμβρυϊκό βάρος σε αμφότερα τα είδη) και η αναστροφή σπλάγχων στους αρουραίους ήταν εμφανείς μόνο παρουσία τοξικότητας στη μητέρα (μειωμένα σωματικά βάρη). Δεν μπορεί να προσδιοριστεί κατά πόσο η εμβρυοτοξικότητα ήταν συνέπεια της τοξικότητας στη μητέρα ή της άμεσης επίδρασης της σολριαμφετόλης. Σε μια μελέτη κατανομής που διενεργήθηκε σε εγκυμονούντες αρουραίους ανιχνεύθηκε σολριαμφετόλη σημασμένη με άνθρακα 14 (14C) στην εμβρυϊκή μεμβράνη (περίπου δύο φορές υψηλότερη απ' ό,τι στο αίμα), στον πλακούντα και σε ολόκληρο το έμβryo (συγκέντρωση σχεδόν παρόμοια με αυτήν στο αίμα) και, ως εκ τούτου, δεν μπορεί να αποκλειστεί η άμεση τοξική επίδραση στο έμβryo. Στους αρουραίους, τα περιθώρια έκθεσης σε μητρικό και αναπτυξιακό NOAEL είναι χαμηλότερα της ανθρώπινης έκθεσης (0,6 – 0,7 με βάση την AUC) σε MRHD, ενώ στα κουνέλια τα περιθώρια έκθεσης σε μητρικό και αναπτυξιακό NOAEL είναι < 6 (με βάση mg/m² επιφάνειας σώματος).

Προγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη

Στους αρουραίους, τα επίπεδα έκθεσης (AUC) 0,6 – 0,7 φορές την ανθρώπινη έκθεση (AUC) σε MRHD κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας οδήγησε σε τοξικότητα στη μητέρα και σε ανεπιθύμητες ενέργειες στην ανάπτυξη και την εξέλιξη των απογόνων. Σε επίπεδα έκθεσης (AUC) 8 έως 12 φορές την ανθρώπινη έκθεση (AUC) σε MRHD, δεν παρατηρήθηκαν μακροπρόθεσμες επιδράσεις στη μάθηση και τη μνήμη, αλλά οι δείκτες ζευγαρώματος και εγκυμοσύνης των απογόνων ήταν μειωμένοι.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου

Πολυβινυλαλκοόλη
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Τάλκης
Τιτανίου διοξείδιο (E 171)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E 172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Φιάλες μετά το πρώτο άνοιγμα: 120 ημέρες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Κυψέλες: Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Φιάλες: Μετά το άνοιγμα, χρησιμοποιήστε εντός 4 μηνών. Διατηρείτε τον περιέκτη καλά κλεισμένο για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη από πολυβινυλοχλωρίδιο PVC//πολυχλωροτριφθοροαιθυλένιο (PCTFE)/αλουμίνιο. Συσκευασίες που περιέχουν 7, 28 ή 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με πώμα ασφαλείας για παιδιά κατασκευασμένο από πολυπροπυλένιο (PP) με ενσωματωμένο αφυγραντικό από διοξείδιο του πυριτίου. Κάθε φιάλη περιέχει 30 ή 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

16 Ιανουαρίου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

16 Ιανουαρίου 2020

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.