

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sunosi 75 mg compresse rivestite con film
Sunosi 150 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Sunosi 75 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene solriamfetol cloridrato, equivalente a 75 mg di solriamfetol.

Sunosi 150 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene solriamfetol cloridrato, equivalente a 150 mg di solriamfetol.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Sunosi 75 mg compresse rivestite con film

Compressa oblunga di colore da giallo a giallo scuro, 7,6 mm × 4,4 mm, con "75" impresso su un lato e una linea d'incisione sull'altro.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

Sunosi 150 mg compresse rivestite con film

Compressa oblunga di colore giallo, 9,5 mm × 5,6 mm, con "150" impresso su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Sunosi è indicato per migliorare lo stato di veglia e ridurre la sonnolenza diurna eccessiva in pazienti adulti affetti da narcolessia (con o senza cataplessia).

Sunosi è indicato per migliorare lo stato di veglia e ridurre la sonnolenza diurna eccessiva (*Excessive Daytime Sleepiness*, EDS) in pazienti adulti affetti da apnea ostruttiva del sonno (*Obstructive Sleep Apnoea*, OSA) nei quali l'EDS non è stata trattata in modo soddisfacente con la terapia primaria per l'OSA, ad esempio la pressione positiva continua nelle vie aeree (*Continuous Positive Airway Pressure*, CPAP).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da un operatore sanitario esperto nel trattamento della narcolessia o dell'OSA.

Sunosi non è una terapia per la sottostante ostruzione delle vie aeree nei pazienti affetti da OSA. In questi pazienti deve essere mantenuta la terapia primaria per l'OSA.

La pressione arteriosa e la frequenza cardiaca devono essere valutate prima di iniziare il trattamento con solriamfetol e monitorate periodicamente durante il trattamento, in particolare dopo un aumento della dose. L'ipertensione preesistente deve essere controllata prima di iniziare il trattamento con solriamfetol e si deve usare cautela nel trattamento di pazienti che presentano un rischio più elevato di eventi avversi cardiovascolari maggiori (*Major Adverse Cardiac Events*, MACE), in particolare pazienti con ipertensione preesistente, pazienti con patologie cardiovascolari o cerebrovascolari note e pazienti anziani.

La necessità di un trattamento continuato con solriamfetol deve essere rivalutata periodicamente. Se un paziente presenta aumenti della pressione arteriosa o della frequenza cardiaca non gestibili con una riduzione della dose di solriamfetol o altro intervento medico appropriato, si deve considerare l'interruzione del trattamento con solriamfetol. Si deve usare cautela in caso di somministrazione concomitante con altri medicinali che aumentano la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca (vedere paragrafo 4.5).

Posologia

Narcolessia

La dose iniziale raccomandata è di 75 mg una volta al giorno, al risveglio. Se clinicamente indicato, nei pazienti con livelli più severi di sonnolenza può essere considerata una dose iniziale di 150 mg. In base alla risposta clinica, la dose può essere titolata a un livello superiore, con un raddoppiamento della stessa a intervalli di almeno 3 giorni, fino a una dose giornaliera massima raccomandata di 150 mg una volta al giorno.

OSA

La dose iniziale raccomandata è di 37,5 mg una volta al giorno, al risveglio. In base alla risposta clinica, la dose può essere titolata a un livello superiore, con un raddoppiamento della stessa a intervalli di almeno 3 giorni, fino a una dose giornaliera massima raccomandata di 150 mg una volta al giorno.

Sunosi può essere assunto con o senza cibo.

Deve essere evitata l'assunzione di Sunosi meno di 9 ore prima di coricarsi, perché può influire sul sonno notturno.

Uso a lungo termine

Nei pazienti a cui viene prescritto solriamfetol, la necessità di un trattamento continuato e la dose appropriata devono essere valutate periodicamente durante il trattamento prolungato.

Popolazioni speciali

Anziani (> 65 anni)

Sono disponibili dati limitati negli anziani. In questa popolazione si deve considerare l'uso di dosi inferiori e un attento monitoraggio (vedere paragrafo 4.4). Solriamfetol viene eliminato prevalentemente per via renale e, data la maggiore probabilità di riduzione della funzionalità renale nei pazienti anziani, può essere necessario un aggiustamento della dose sulla base della clearance della creatinina in questi pazienti.

Compromissione renale

Compromissione renale lieve (clearance della creatinina di 60-89 mL/min): non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Compromissione renale moderata (clearance della creatinina di 30-59 mL/min): la dose iniziale raccomandata è 37,5 mg una volta al giorno. Dopo 5 giorni la dose può essere aumentata fino a un massimo di 75 mg una volta al giorno.

Compromissione renale severa (clearance della creatinina di 15-29 mL/min): la dose raccomandata è 37,5 mg una volta al giorno.

Malattia renale allo stadio terminale (clearance della creatinina < 15 mL/min): l'uso di solriamfetol non è raccomandato nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Sunosi nei bambini e negli adolescenti (< 18 anni di età) non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Sunosi è un medicinale per uso orale.

La somministrazione di una dose di 37,5 mg può essere realizzata dividendo a metà una compressa da 75 mg, seguendo la linea d'incisione.

4.3 Controindicazioni

- Impersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Infarto miocardico nell'ultimo anno, angina pectoris instabile, ipertensione non controllata, aritmie cardiache gravi e altri problemi cardiaci gravi.
- Uso concomitante di inibitori delle monoamminossidasi (IMAO) o nei 14 giorni successivi all'interruzione del trattamento con IMAO (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sintomi psichiatrici

Solriamfetol non è stato valutato in pazienti con una storia clinica pre-esistente o concomitante di psicosi o disturbi bipolari. Il trattamento di questi pazienti richiede cautela, a causa delle reazioni avverse psichiatriche che possono esacerbare i sintomi (ad esempio episodi maniacali) delle patologie psichiatriche preesistenti.

I pazienti trattati con solriamfetol devono essere attentamente monitorati per rilevare eventuali reazioni avverse, quali ansia, insonnia e irritabilità. Queste reazioni avverse sono state osservate con frequenza comune all'inizio del trattamento, ma tendevano a risolversi con la prosecuzione della terapia. In caso di persistenza o peggioramento di tali sintomi, si deve considerare una riduzione della dose o l'interruzione del trattamento.

Pressione arteriosa e frequenza cardiaca

Le analisi dei dati derivati da studi clinici hanno evidenziato che il trattamento con solriamfetol aumenta la pressione arteriosa sistolica, la pressione arteriosa diastolica e la frequenza cardiaca in modo dose-dipendente.

I dati epidemiologici evidenziano che aumenti cronici della pressione arteriosa accrescono il rischio di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE), inclusi ictus, attacco cardiaco e morte cardiovascolare. L'entità dell'aumento del rischio assoluto dipende dall'aumento della pressione arteriosa e dal rischio sottostante di MACE nella popolazione trattata. Molti pazienti affetti da narcolessia e OSA presentano fattori di rischio multipli per MACE, tra cui ipertensione, diabete, iperlipidemia e indice di massa corporea (IMC) elevato.

L'uso nei pazienti con patologia cardiovascolare instabile, aritmie cardiache gravi e altri problemi cardiaci gravi è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti con compromissione renale moderata o severa possono presentare un rischio più elevato di aumento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca a causa della prolungata emivita di solriamfetol.

Abuso

Sunosi è stato valutato in uno studio sul potenziale di abuso nell'uomo e ha dimostrato un basso potenziale di abuso. I risultati di questo studio clinico dimostrano che solriamfetol ha prodotto punteggi di Drug Liking più elevati rispetto al placebo, ma generalmente simili o inferiori rispetto a fentermina (un debole stimolante). Occorre usare cautela nel trattamento di pazienti con anamnesi positiva per abuso di stimolanti (ad esempio metilfenidato, amfetamina) o di alcol; tali pazienti devono essere monitorati per rilevare eventuali sintomi di uso improprio o abuso di solriamfetol.

Glaucoma ad angolo chiuso

Nei pazienti trattati con solriamfetol può verificarsi midriasi. Si consiglia cautela nei pazienti con aumentata pressione oculare o a rischio di glaucoma ad angolo chiuso.

Donne in età fertile o loro partner

Le donne in età fertile o i loro partner maschili devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con solriamfetol (vedere paragrafo 4.6).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione (vedere paragrafo 5.2).

Solriamfetol non deve essere somministrato in concomitanza con IMAO o nei 14 giorni successivi all'interruzione del trattamento con IMAO, perché può aumentare il rischio di una reazione ipertensiva (vedere paragrafo 4.3).

L'uso concomitante di medicinali che aumentano la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca richiede cautela (vedere paragrafo 4.4).

I medicinali che aumentano i livelli di dopamina o che si legano direttamente ai recettori della dopamina possono provocare interazioni farmacodinamiche con solriamfetol. L'uso concomitante di tali medicinali richiede cautela.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di solriamfetol in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Sunosi non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non è noto se solriamfetol sia escreto nel latte materno. Gli studi sugli animali hanno mostrato l'escrezione di solriamfetol nel latte. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Sunosi tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono noti gli effetti di solriamfetol negli esseri umani. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti relativamente alla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

È prevista una trascurabile alterazione della capacità di guidare veicoli nei pazienti trattati con dosi stabili di solriamfetol. Capogiro e disturbo dell'attenzione possono verificarsi in seguito alla somministrazione di solriamfetol (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti con livelli anomali di sonnolenza che assumono solriamfetol devono essere informati della possibilità che il livello di veglia non ritorni a quello normale. Nei pazienti con sonnolenza diurna eccessiva, inclusi quelli che assumono solriamfetol, il grado di sonnolenza deve essere rivalutato frequentemente e, se opportuno, si deve raccomandare loro di evitare di guidare veicoli o di svolgere altre attività potenzialmente pericolose, in particolare all'inizio del trattamento o quando la dose viene modificata.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza sono state cefalea (11,1%), nausea (6,6%) e appetito ridotto (6,8%).

Tabella delle reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse è definita usando la seguente convenzione MedDRA sulla frequenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse	Frequenza
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Appetito ridotto	Comune
Disturbi psichiatrici	Ansia	Comune
	Insonnia	Comune
	Irritabilità	Comune
	Bruxismo	Comune
	Agitazione	Non comune
	Irrequietezza	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune
	Capogiro	Comune
	Alterazione dell'attenzione	Non comune
	Tremore	Non comune
Patologie cardiache	Palpitazioni	Comune
	Tachicardia	Non comune
Patologie vascolari	Ipertensione	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Comune
	Dispnea	Non comune
Patologie gastrointestinali	Nausea	Comune
	Diarrea	Comune
	Bocca secca	Comune

	Dolore addominale	Comune
	Stipsi	Comune
	Vomito	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Iperidrosi	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sensazione di agitazione	Comune
	Fastidio al torace	Comune
	Dolore toracico	Non comune
	Sete	Non comune
Esami diagnostici	Frequenza cardiaca aumentata	Non comune
	Pressione arteriosa aumentata	Comune
	Peso diminuito	Non comune

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Inizio del trattamento

La maggior parte delle reazioni avverse segnalate più frequentemente si è verificata nelle prime 2 settimane dall'inizio del trattamento e si è risolta, per la maggioranza dei pazienti, con una durata mediana inferiore a 2 settimane.

Reazioni avverse dose-dipendenti

Negli studi clinici della durata di 12 settimane che hanno confrontato dosi di 37,5 mg, 75 mg e 150 mg/die di solriamfetol rispetto al placebo, le seguenti reazioni avverse sono state correlate alla dose: cefalea, nausea, appetito ridotto, ansia, diarrea e bocca secca. Le relazioni con la dose sono risultate in genere simili nei pazienti affetti da OSA e in quelli con narcolessia. Alcuni eventi, quali ansia, insonnia, irritabilità e agitazione, sono stati osservati con frequenza comune all'inizio del trattamento, ma tendevano a risolversi con la prosecuzione della terapia. Se questi sintomi persistono o peggiorano, si deve considerare una riduzione della dose o l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Interruzione del trattamento

Negli studi clinici controllati verso placebo della durata di 12 settimane, 11 dei 396 pazienti (3%) che ricevevano solriamfetol hanno interrotto il trattamento a causa di una reazione avversa, rispetto a 1 dei 226 pazienti (< 1%) trattati con placebo. Le reazioni avverse che hanno comportato l'interruzione del trattamento, verificatesi in più di un paziente trattato con solriamfetol e in percentuale superiore rispetto al placebo, sono state ansia, palpitazioni e irrequietezza, tutte manifestatesi con una frequenza inferiore all'1%.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non vi sono state segnalazioni di sovradosaggio di solriamfetol negli studi clinici.

In volontari sani sono state osservate una reazione avversa di discinesia tardiva lieve e una reazione avversa di acatisia moderata, verificatesi a una dose sovraterapeutica di 900 mg; i sintomi si sono risolti dopo l'interruzione del trattamento.

Non esiste un antidoto specifico. In caso di sovradosaggio involontario, deve essere prevista un'assistenza medica sintomatica e di supporto e i pazienti devono essere attentamente monitorati, come opportuno.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: psicoanalettici, simpaticomimetici ad azione centrale, codice ATC: N06BA14

Meccanismo d'azione

Il meccanismo o i meccanismi attraverso cui solriamfetol migliora lo stato di veglia nei pazienti con sonnolenza diurna eccessiva associata a narcolessia o apnea ostruttiva del sonno non sono stati pienamente definiti. Tuttavia, l'efficacia potrebbe essere mediata attraverso la sua attività come inibitore della ricaptazione della dopamina e della noradrenalina (DNRI).

Effetti farmacodinamici

Dati in vitro

In esperimenti di legame al radioligando con cellule esprimenti recettori/trasportatori umani clonati, solriamfetol ha mostrato affinità per il trasportatore della dopamina (K_i replicato = 6,3 e 14,2 μM) e della noradrenalina (K_i replicato = 3,7 e $> 10 \mu\text{M}$), ma non un'affinità apprezzabile con il trasportatore della serotonina. Solriamfetol ha inibito la ricaptazione della dopamina (IC_{50} replicato = 2,9 e 6,4 μM) e della noradrenalina ($\text{IC}_{50} = 4,4 \mu\text{M}$), ma non della serotonina, da parte di queste cellule.

Dati sugli animali in vivo

In dosi parenterali che producono chiari effetti di promozione della veglia nei ratti, solriamfetol ha aumentato i livelli individuali di dopamina nel corpo striato e i livelli di noradrenalina nella corteccia prefrontale; in un esperimento di autoradiografia, solriamfetol non ha evidenziato un legame apprezzabile con il trasportatore della dopamina e della noradrenalina nei ratti.

Efficacia e sicurezza clinica

Narcolessia

Lo Studio 1, uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, a gruppi paralleli, della durata di 12 settimane, ha valutato l'efficacia di solriamfetol in pazienti adulti affetti da narcolessia (con o senza cataplessia).

Per partecipare a questo studio, i pazienti dovevano avere sonnolenza diurna eccessiva (punteggio alla scala Epworth Sleepiness Scale [ESS] pari o superiore a 10) e difficoltà a mantenere lo stato di veglia (latenza del sonno media inferiore a 25 minuti), documentate dalla media delle prime 4 prove del test di mantenimento della veglia (*Maintenance of Wakefulness Test*, MWT) di 40 minuti al basale.

Le misure di efficacia sono state la variazione rispetto al basale alla Settimana 12 in termini di: capacità di restare svegli misurata dalla latenza media del sonno al test MWT, sonnolenza diurna eccessiva misurata mediante ESS e miglioramento delle condizioni cliniche generali valutato mediante la scala PGIC (*Patient Global Impression of Change*). L'ESS è una scala a 8 item, riportata dal paziente, che misura la probabilità di addormentarsi durante le attività abituali della vita quotidiana. Il PGIC è una scala a 7 punti, variabile da "massimo miglioramento" a "massimo peggioramento", che valuta il cambiamento della condizione clinica riferito dal paziente.

I pazienti con narcolessia erano caratterizzati da compromissione dello stato di veglia e da sonnolenza diurna eccessiva, come indicato rispettivamente dalla latenza media del sonno al test MWT e dai punteggi ESS al basale (Tabella 1). La maggior parte dei pazienti aveva utilizzato in precedenza psicostimolanti. La cataplessia era presente nel complesso in circa metà dei pazienti; le caratteristiche demografiche e al basale erano simili tra i pazienti con cataplessia e quelli senza cataplessia.

In questo studio, i pazienti con narcolessia sono stati randomizzati al trattamento con solriamfetol a 75 mg, 150 mg o 300 mg (due volte la dose giornaliera massima raccomandata) o placebo una volta al giorno. Alla Settimana 12, i pazienti randomizzati alla dose da 150 mg hanno evidenziato miglioramenti statisticamente significativi al test MWT ed ESS (endpoint co-primari), e al PGIC (endpoint secondario chiave), rispetto al placebo. I pazienti randomizzati a ricevere la dose di 75 mg hanno evidenziato un miglioramento statisticamente significativo all'ESS, ma non all'MWT o al PGIC (Tabella 1). Questi effetti sono risultati dose-dipendenti, sono stati osservati alla Settimana 1 e mantenuti per tutta la durata dello studio (Figura 1). In generale, alle stesse dosi, un effetto di entità minore è stato osservato nei pazienti con livelli di sonnolenza più severi al basale, rispetto a quelli con livelli meno severi. Alla Settimana 12 i pazienti randomizzati a ricevere 150 mg di solriamfetol hanno dimostrato miglioramenti sostenuti dello stato di veglia per tutta la giornata, statisticamente significativi rispetto al placebo per ciascuna delle 5 prove MWT, in un arco di circa 9 ore dopo la somministrazione. Sono stati osservati miglioramenti dose-dipendenti della capacità di svolgere le attività quotidiane, valutati attraverso il questionario Functional Outcomes of Sleep Questionnaire, versione abbreviata (FOSQ-10). Posologie superiori a 150 mg/die non determinano un aumento dell'efficacia sufficiente a superare il rischio di reazioni avverse correlate alla dose.

Il sonno notturno misurato mediante polisonnografia non è stato influenzato dall'uso di solriamfetol.

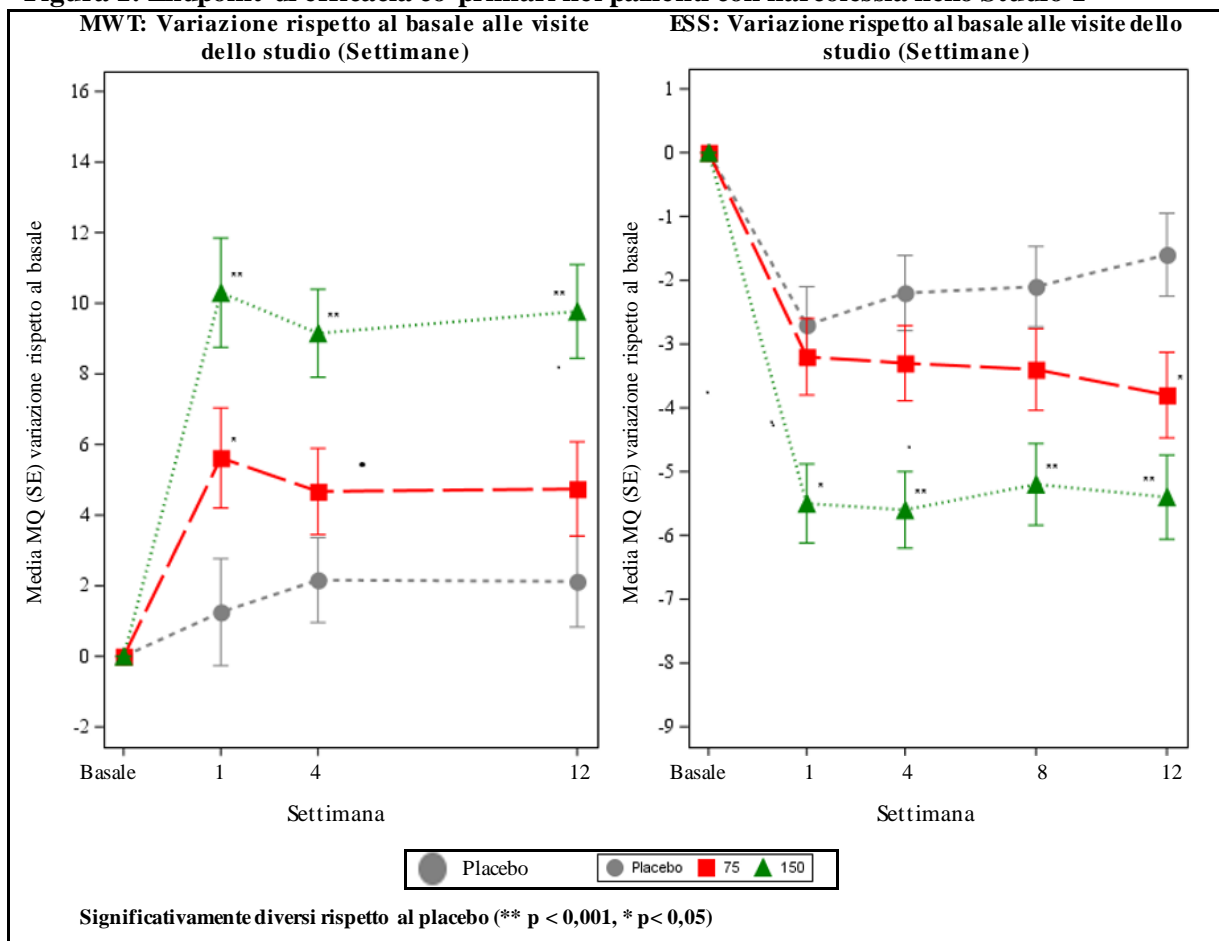
Tabella 1. Panoramica dei risultati di efficacia alla Settimana 12 nei pazienti con narcolessia nello Studio 1

	Gruppi di trattamento (n)	Punteggio medio al basale (DS)	Variazione media rispetto al basale	Differenza rispetto al placebo (IC al 95%)	Valore p
MWT (min)	<i>Studio 1</i>		Media MQ (SE)		
	Placebo (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>Studio 1</i>		Media MQ (SE)		
	Placebo (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
		Percentuale di pazienti migliorati*	Differenza percentuale rispetto al placebo (IC al 95%)	Valore p	
PGIC	<i>Studio 1</i>				
	Placebo (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	

DS = deviazione standard; SE = errore standard; Media MQ = media dei minimi quadrati; Differenza rispetto al placebo = differenza della media MQ nella variazione rispetto al basale tra farmaco attivo e placebo. I risultati dell'MWT sono derivati dalle prime 4 prove del test, e una variazione positiva rispetto al basale rappresenta un miglioramento del tempo di latenza del sonno. All'ESS, una variazione negativa rispetto al basale rappresenta un miglioramento della sonnolenza diurna eccessiva. *La percentuale di pazienti che presentavano un miglioramento al PGIC comprende coloro che hanno riportato un miglioramento massimo, grande e minimo;

[†]Valore p nominale.

Figura 1: Endpoint di efficacia co-primari nei pazienti con narcolessia nello Studio 1



OSA

Lo Studio 2, uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, a gruppi paralleli, della durata di 12 settimane, ha valutato l'efficacia di solriamfetol in pazienti adulti affetti da OSA. Gli endpoint co-primari e secondari chiave in questo studio erano identici a quelli dello Studio 1. Lo Studio 3 era uno studio di sospensione randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 6 settimane, per valutare l'efficacia di solriamfetol in pazienti adulti affetti da OSA. Le misure di efficacia nel periodo di sospensione randomizzato erano la variazione dall'inizio alla fine di tale periodo al test MWT, all'ESS e il peggioramento della condizione clinica generale valutato mediante PGIC.

Per partecipare a entrambi questi studi, i pazienti dovevano avere sonnolenza diurna eccessiva (punteggio ESS ≥ 10) e difficoltà a mantenere lo stato di veglia (latenza del sonno media < 30 minuti, documentate dalla media delle prime 4 prove del test MWT) al basale. I pazienti erano eleggibili se: 1) stavano seguendo una terapia primaria per l'OSA (a qualsiasi livello di aderenza); 2) avevano seguito in precedenza una terapia primaria per almeno un mese, con almeno un aggiustamento documentato della terapia; oppure 3) avevano subito un intervento chirurgico nel tentativo di trattare l'ostruzione di base. I pazienti sono stati incoraggiati a continuare la terapia primaria per l'OSA in corso, allo stesso livello di utilizzo, per tutta la durata dello studio. I pazienti sono stati esclusi solo sulla base del precedente utilizzo di terapia primaria, se si erano rifiutati di tentare una terapia primaria, come la CPAP, un apparecchio orale o un intervento chirurgico, per trattare l'ostruzione di base.

Nello Studio 2, i pazienti con OSA erano caratterizzati da compromissione dello stato di veglia e da sonnolenza diurna eccessiva (*Excessive Daytime Sleepiness*, EDS), come indicato rispettivamente dalla latenza media del sonno al test MWT e dai punteggi ESS al basale (Tabella 2). Circa il 71% dei pazienti era aderente (ad esempio ≥ 4 ore per notte in $\geq 70\%$ delle notti); le caratteristiche demografiche e al basale erano simili tra i pazienti, indipendentemente dall'aderenza alla terapia

primaria per l'OSA. Al basale, la terapia primaria per l'OSA era utilizzata da circa il 73% dei pazienti; di questi, il 92% utilizzava la pressione positiva nella vie aeree (PAP).

I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con solriamfetol 37,5 mg, 75 mg, 150 mg, 300 mg (due volte la dose giornaliera massima raccomandata) o placebo una volta al giorno. Alla Settimana 12, i pazienti randomizzati alle dosi di 75 mg e 150 mg hanno evidenziato miglioramenti statisticamente significativi all'MWT ed ESS (endpoint co-primari), e al PGIC (endpoint secondario chiave), rispetto al placebo (Tabella 2). I pazienti randomizzati alla dose di 37,5 mg di solriamfetol hanno evidenziato miglioramenti statisticamente significativi all'MWT e all'ESS. Questi effetti sono stati osservati alla Settimana 1, mantenuti per tutta la durata dello studio e sono risultati dose-dipendenti (Figura 2). Alla Settimana 12 i pazienti randomizzati a ricevere 75 mg e 150 mg di Sunosi hanno dimostrato miglioramenti sostenuti dello stato di veglia per tutta la giornata, statisticamente significativi rispetto al placebo per ciascuna delle 5 prove MWT, in un arco di circa 9 ore dopo la somministrazione. Sono stati osservati miglioramenti dose-dipendenti della capacità di svolgere le attività quotidiane, valutati attraverso il questionario FOSQ-10. Posologie superiori a 150 mg/die non determinano un aumento dell'efficacia sufficiente a superare il rischio di reazioni avverse correlate alla dose.

Nello Studio 2 il sonno notturno misurato mediante polisonnografia non è stato influenzato dall'uso di solriamfetol. Nel periodo di studio di 12 settimane non sono state osservate variazioni clinicamente significative nell'uso della terapia primaria per l'OSA da parte dei pazienti in alcun gruppo di trattamento. L'aderenza/mancata aderenza alla terapia primaria per l'OSA non hanno determinato differenze di efficacia clinica.

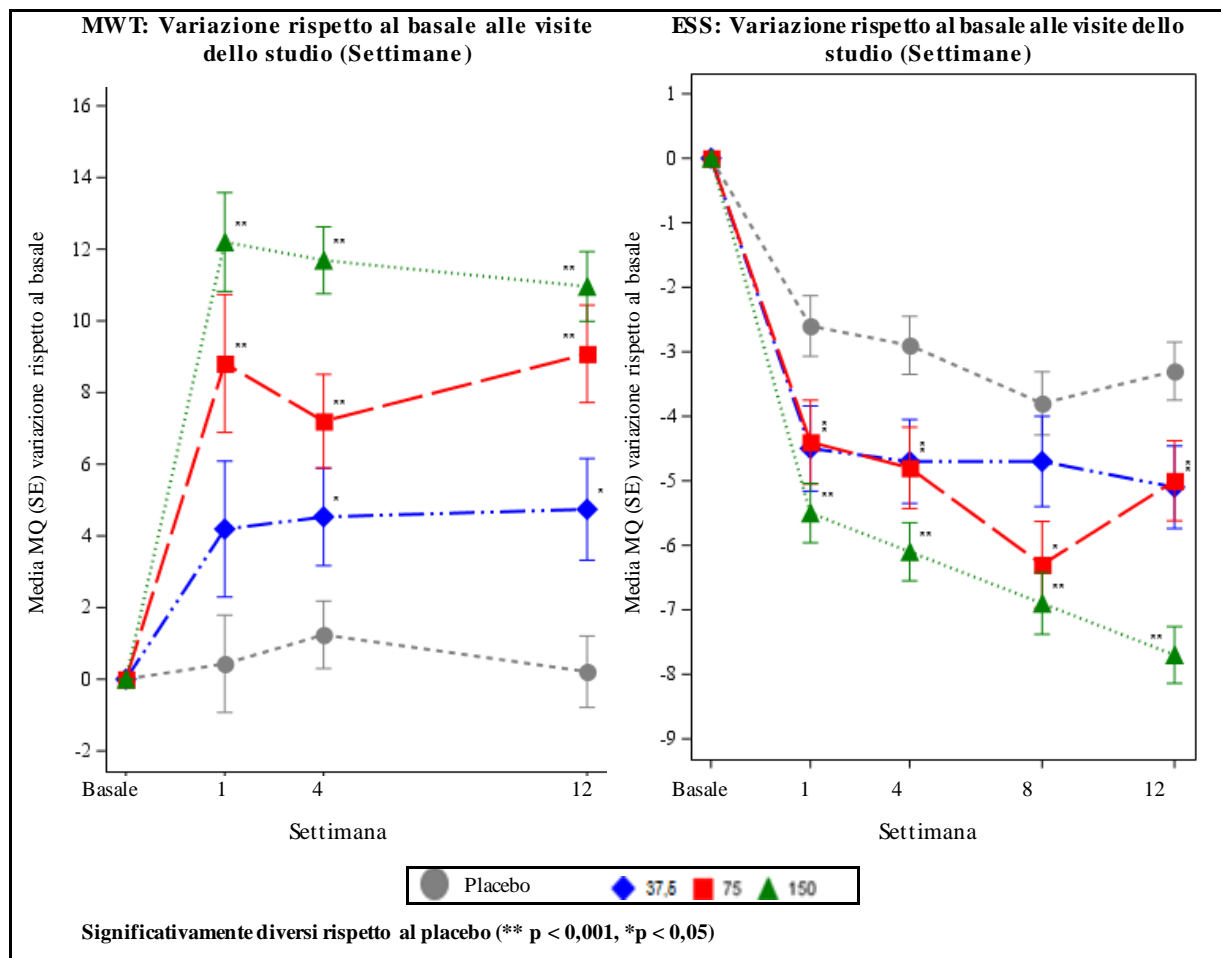
Nello Studio 3, le caratteristiche demografiche e patologiche al basale erano simili a quelle della popolazione dello Studio 2. La dose iniziale era 75 mg una volta al giorno e poteva essere titolata a un livello di dose superiore a intervalli di almeno 3 giorni, secondo l'efficacia e la tollerabilità, a 150 mg o 300 mg. Era possibile anche ridurre la dose dei pazienti a 75 mg o 150 mg. I pazienti trattati con solriamfetol hanno mantenuto il miglioramento, mentre i pazienti trattati con placebo sono peggiorati (differenza della media dei minimi quadrati di 11,2 minuti al test MWT e -4,6 all'ESS; entrambi con $p < 0,0001$), durante il periodo di sospensione randomizzato dopo 4 settimane di trattamento in aperto. Un numero minore di pazienti trattati con solriamfetol ha riportato un peggioramento al PGIC (differenza percentuale di -30%; $p = 0,0005$).

Tabella 2. Riassunto dei risultati di efficacia alla Settimana 12 nei pazienti con OSA nello Studio 2

	Gruppo di trattamento (n)	Punteggio medio al basale (DS)	Variazione media rispetto al basale	Differenza rispetto al placebo (IC al 95%)	Valore p
MWT (min)	Placebo (114)	12,58 (7,14)	<u>Media MQ (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	Placebo (114)	15,6 (3,32)	<u>Media MQ (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
		Percentuale di pazienti migliorati*	Differenza percentuale rispetto al placebo (IC al 95%)	Valore p	
PGIc	Placebo (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	

DS = deviazione standard; SE = errore standard; Media MQ = media dei minimi quadrati; Differenza rispetto al placebo = differenza della media MQ nella variazione rispetto al basale tra farmaco attivo e placebo. I risultati dell'MWT sono derivati dalle prime 4 prove del test, e una variazione positiva rispetto al basale rappresenta un miglioramento del tempo di latenza del sonno. All'ESS, una variazione negativa rispetto al basale rappresenta un miglioramento della sonnolenza diurna eccessiva. *La percentuale di pazienti che presentavano un miglioramento al PGIc comprende coloro che hanno riportato un miglioramento massimo, grande e minimo.

Figura 2: Endpoint di efficacia co-primari nei pazienti con OSA nello Studio 2



Efficacia a lungo termine nella narcolessia e nell'OSA

Lo Studio 4 è stato uno studio sulla sicurezza a lungo termine e sul mantenimento dell'efficacia per un periodo fino a un anno di trattamento con solriamfetol, compreso un periodo di sospensione randomizzato di 2 settimane, controllato verso placebo, dopo almeno 6 mesi di trattamento con solriamfetol, in pazienti adulti affetti da narcolessia o OSA che avevano completato una sperimentazione precedente.

Le misure di efficacia nel periodo di sospensione randomizzato sono state la variazione all'ESS dall'inizio alla fine di tale periodo e il peggioramento della condizione clinica generale valutato mediante PGIC. La dose iniziale e la titolazione delle dosi erano identiche a quelle dello Studio 3.

I pazienti trattati con solriamfetol hanno mantenuto il miglioramento, mentre i pazienti trattati con placebo sono peggiorati (differenza della media dei minimi quadrati di -3,7 all'ESS; p < 0,0001), durante il periodo di sospensione randomizzato dopo almeno 6 mesi di trattamento in aperto. Un numero minore di pazienti trattati con solriamfetol ha riportato un peggioramento al PGIC (differenza percentuale di -36,2%; p = 0,0001). Questi risultati dimostrano il mantenimento dell'efficacia a lungo termine con il trattamento continuato con solriamfetol, e un'inversione del beneficio in caso di interruzione di tale trattamento.

Per i pazienti che utilizzavano una terapia primaria per l'OSA all'inizio dello studio, quest'ultima non è stata modificata nel corso dello studio a lungo termine.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Sunosi in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica da 6 a < 18 anni di età per il trattamento sintomatico della sonnolenza diurna eccessiva nella narcolessia (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità di solriamfetol è di circa il 95%, con picco di concentrazione plasmatica che si verifica a un T_{max} mediano di 2 ore (intervallo da 1,25 a 3 ore) in condizioni di digiuno.

L'assunzione di solriamfetol con un pasto ad alto contenuto di grassi ha prodotto variazioni minime della C_{max} e dell'AUC; tuttavia, un ritardo di circa 1 ora è stato osservato nel T_{max} . I risultati dimostrano che solriamfetol può essere assunto indipendentemente dal cibo.

Distribuzione

Il volume di distribuzione apparente di solriamfetol è circa 198,7 L, indicando un'ampia distribuzione nei tessuti oltre il comparto vascolare. Il legame alle proteine plasmatiche variava dal 13,3% al 19,4% nel range di concentrazione di solriamfetol da 0,059 a 10,1 µg/mL nel plasma umano. Il rapporto di concentrazione sangue-plasma medio era compreso tra 1,16 e 1,29, suggerendo un legame di minima entità di solriamfetol alle cellule ematiche.

Biotrasformazione

Solriamfetol viene metabolizzato in misura minima nell'uomo.

Interazioni

Ad eccezione di una debole inibizione del CYP2D6 (IC_{50} di 360 µM), solriamfetol non è un substrato né un inibitore dei principali enzimi del CYP e non induce gli enzimi CYP1A2, 2B6, 3A4 o UGT1A1 a concentrazioni clinicamente rilevanti. Solriamfetol non sembra essere un substrato né un inibitore dei trasportatori di membrana P-glicoproteina (P-gp), proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP), polipeptidi trasportatori di anioni organici OATP1B1 e OATP1B3 o trasportatori degli anioni organici OAT1 o OAT3. Solriamfetol è principalmente escreto in forma immodificata nelle urine ed è un substrato a bassa affinità di diversi trasportatori di principi attivi cationici renali, senza forte affinità per alcuno dei singoli trasportatori testati (OCT2, MATE1, OCTN1 e OCTN2). Solriamfetol non è un inibitore dei trasportatori renali OCT1, MATE2-K, OCTN1 o OCTN2, ma è un debole inibitore di OCT2 (IC_{50} di 146 µM) e MATE1 (IC_{50} di 211 µM). Nel complesso, questi risultati evidenziano l'improbabilità che si verifichino interazioni farmacologiche farmacocinetiche di rilevanza clinica nei pazienti trattati con solriamfetol.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione media apparente di solriamfetol è di circa 7,1 ore, mentre la clearance totale apparente è pari a 19,5 L/h. La clearance renale di solriamfetol è circa 18,2 L/h.

In uno studio del bilancio di massa nell'uomo, circa il 95% della dose è stato recuperato nelle urine come solriamfetol immodificato, mentre l'1% o meno della dose è stato recuperato sotto forma del metabolita inattivo minore N-acetil solriamfetol. La clearance renale ha rappresentato la maggior parte della clearance totale apparente e ha superato la clearance della creatinina di circa 3 volte, indicando che la secrezione tubulare attiva del farmaco progenitore è probabilmente la via di eliminazione principale.

Linearità/Non linearità

Solriamfetol presenta una farmacocinetica lineare nell'intervallo di dosaggio clinico. Lo *steady state* (stato stazionario) si raggiunge in 3 giorni e si prevede che la mono-somministrazione giornaliera di 150 mg produca un accumulo di solriamfetol minimo (1,06 volte l'esposizione a dose singola).

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Rispetto ai soggetti con funzionalità renale nella norma ($eGFR \geq 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), l'AUC di solriamfetol è risultata più elevata di circa 1,5, 2,3 e 4,4 volte e il $t_{1/2}$ è aumentato di circa 1,2, 1,9 e 3,9 volte nei pazienti con compromissione renale rispettivamente lieve ($eGFR 60-89 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), moderata ($eGFR 30-59 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) o severa ($eGFR < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). In generale, i valori medi di C_{max} e mediani di T_{max} non erano influenzati dalla compromissione renale.

Rispetto ai soggetti con funzionalità renale nella norma ($eGFR \geq 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), l'AUC di solriamfetol è risultata più elevata rispettivamente di circa 6,2 e 4,6 volte nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale (*End Stage Renal Disease*, ESRD) senza emodialisi e nei pazienti con ESRD sottoposti a emodialisi, mentre il $t_{1/2}$ è aumentato di almeno 13 volte. L'uso di solriamfetol non è raccomandato nei pazienti con ESRD. Nei pazienti con ESRD, in media il 21% di solriamfetol è stato eliminato mediante emodialisi.

Età, sesso e razza

L'analisi di farmacocinetica di popolazione ha indicato che le covariate intrinseche di età, sesso e razza non hanno effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di solriamfetol.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di genotossicità e fertilità maschile e femminile.

Studi di tossicità a dosi ripetute con applicazione orale giornaliera sono stati condotti nei topi (durata 3 mesi, NOAEL 17 mg/kg/die), nei ratti (durata 6 mesi con un periodo di recupero di 3 mesi, NOAEL non stabilito, LOAEL 29 mg/kg/die) e nei cani (durata 12 mesi con un periodo di recupero di 3 mesi, NOAEL non stabilito, LOAEL 8 mg/kg/die). I fattori di sicurezza per solriamfetol basati sull'AUC, derivati da questi studi (sulla base di un confronto con l'AUC clinica alla dose umana massima raccomandata di 150 mg/die), erano < 1 per i topi (sulla base del NOAEL) e < 2 per i ratti e i cani (sulla base del LOAEL), principalmente a causa degli accentuati effetti farmacologici di solriamfetol sull'attività del sistema nervoso centrale (SNC).

Studi di carcinogenicità a lungo termine sono stati condotti nei topi, trattati con dosi orali di solriamfetol di 20, 65 e 200 mg/kg/die per un periodo fino a 104 settimane, e nei ratti, trattati con dosi orali di solriamfetol di 35, 80 e 200 mg/kg/die per un periodo fino a 101 settimane. Solriamfetol non ha aumentato l'incidenza di reperti neoplastici in questi test di carcinogenicità a lungo termine. I margini di sicurezza basati sull'AUC alla dose elevata alla dose umana massima raccomandata (*Maximal Recommended Human Dose*, MRHD), 150 mg/die) sono stati pari a circa 7,8 nei topi e a circa 20,7 nei ratti. Alla luce della genotossicità negativa e dell'assenza di aumento dell'incidenza di tumori in entrambi gli studi di carcinogenicità, si può concludere che solriamfetol non costituisce un rischio cancerogeno per l'uomo. Rispetto ai controlli, il tasso di sopravvivenza è risultato ridotto nei topi (maschi) trattati con solriamfetol, al massimo a una dose di 65 mg/kg/die (margine di sicurezza basato sull'AUC alla MRHD pari a circa 2,9), ma non nei ratti trattati con solriamfetol.

Sviluppo embrionfetale

I possibili effetti sullo sviluppo embrionfetale sono stati studiati in femmine di ratto e di coniglio gravide. La tossicità embrio-fetale (aumento della perdita post-impianto nei ratti, aumento dell'incidenza di alterazioni scheletriche, che comprendevano malallineamento delle sternali nei ratti

e nei conigli, rotazione degli arti posteriori e curvatura delle ossa nei ratti e diminuzione del peso fetale in entrambe le specie) e situs inversus nei ratti era evidente solo in presenza di tossicità materna (diminuzione del peso corporeo). Non è possibile determinare se l'embriotossicità fosse una conseguenza della tossicità materna o un effetto diretto di solriamfetol. In uno studio di distribuzione condotto in femmine di ratto gravide, ¹⁴C-solriamfetol è stato rilevato nella membrana fetale (a un livello circa due volte più elevato rispetto al sangue), nella placenta e nel feto intero (a un livello quasi simile alla concentrazione ematica); pertanto, non si può escludere un effetto tossico diretto sul feto. Nei ratti, i margini di esposizione al NOAEL materno e in fase di sviluppo sono inferiori all'esposizione umana (0,6-0,7 sulla base dell'AUC) alla MRHD, mentre nei conigli i margini di esposizione al NOAEL materno e in fase di sviluppo sono < 6 (sulla base di mg/m² di superficie corporea).

Sviluppo prenatale e postnatale

Nei ratti, livelli di esposizione (AUC) superiori a 0,6-0,7 volte l'esposizione umana (AUC) alla MRHD durante la gravidanza e l'allattamento hanno provocato tossicità materna ed effetti avversi sulla crescita e sullo sviluppo nella prole. A livelli di esposizione (AUC) da 8 a 12 volte l'esposizione umana (AUC) alla MRHD, non sono stati osservati effetti a lungo termine sull'apprendimento e sulla memoria, tuttavia gli indici di accoppiamento e gravidanza della prole risultavano ridotti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Idrossipropilcellulosa
Magnesio stearato

Film di rivestimento

Alcol polivinilico
Macrogol
Talco
Titanio biossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni
Flaconi dopo la prima apertura: 120 giorni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blister: questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Flaconi: una volta aperti, utilizzare entro 4 mesi. Tenere il contenitore ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in cloruro di polivinile (PVC)/policlorotrifluoroetilene (PCTFE)/alluminio.
Confezioni contenenti 7, 28 o 56 compresse rivestite con film.

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE), dotato di capsula di chiusura a prova di bambino in polipropilene (PP) con gel di silice integrato come essiccante. Ogni flacone contiene 30 o 100 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

16 gennaio 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

16 gennaio 2020

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.