

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sunosi 75 mg pilloli miksija b'rita  
Sunosi 150 mg pilloli miksija b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Sunosi 75 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola fiha solriamfetol hydrochloride, ekwivalenti għal 75 mg ta' solriamfetol.

Sunosi 150 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola fiha solriamfetol hydrochloride, ekwivalenti għal 150 mg ta' solriamfetol.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pilloli miksija b'rita (pillola)

Sunosi 75 mg pilloli miksija b'rita

Pillola b'forma tawwalija ta' lewn isfar sa isfar skur, 7.6 mm x 4.4 mm, b'"75" imnaqqax fuq naha u b'linja minn fejn taqsamha fuq in-naħa opposta.  
Il-pillola tista' tinqasam f'dozi ndaqs.

Sunosi 150 mg pilloli miksija b'rita

Pillola b'forma tawwalija ta' lewn isfar, 9.5 mm x 5.6 mm, b'"150" imnaqqax fuq naha waħda.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Sunosi huwa indikat biex itejjeb il-kapaċità li wiehed jibqa' mqajjem u jnaqqas in-nghas eċċessiv matul il-ġurnata f'adulti b'narkolessija (bi jew mingħajr kataplessija).

Sunosi huwa indikat biex itejjeb il-kapaċità li wiehed jibqa' mqajjem u jnaqqas in-nghas eċċessiv matul il-ġurnata (EDS, excessive daytime sleepiness) f'adulti b'apnea tal-irqad ostruttiva (OSA, obstructive sleep apnoea) li l-EDS tagħhom ma jkunx ġie ttrattat b'mod sodisfaċenti permezz ta' terapija b'OSA primarja, bħal pressjoni pożittiva kontinwa fil-passaġġ tan-nifs (CPAP, continuous positive airway pressure).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-ttrattament għandu jinbada minn professjonist tal-kura tas-saħħa esperjenzat fit-ttrattament ta' narkolessija jew OSA.

Sunosi mhuwix terapija għall-ostruzzjoni sottostanti tal-passaġġ tan-nifs f' pazjenti b'OSA. It-terapija primarja għall-OSA għandha tibqa' tingħata f' dawn il-pazjenti.

Il-pressjoni u r-rata ta' taħbit tal-qalb għandhom jiġu evalwati qabel il-bidu tat-trattament b' solriamfetol u għandhom jiġu mmonitorjati minn żmien għal żmien matul it-trattament, speċjalment wara li tizdied id-doża. Il-pressjoni għolja li tkun hemm minn qabel għandha tiġi kkontrollata qabel jinbeda t-trattament b' solriamfetol u għandha tingħata attenzjoni fit-trattament ta' pazjenti f' riskju oghla ta' MACE, b' mod partikolari pazjenti bi pressjoni għolja li tkun hemm minn qabel, pazjenti b' mard kardjovaskulari jew ċerebrovaskulari magħruf u pazjenti anzjani.

Il-bżonn għal trattament kontinwu b' solriamfetol għandu jiġi evalwat mill-ġdid minn żmien għal żmien. Jekk pazjent jesperjenza zidiet fil-pressjoni tad-demem jew fir-rata ta' taħbit tal-qalb li ma jistgħux jiġu mmaniġġjati bi tnaqqis fid-doża ta' solriamfetol jew intervent mediku xieraq ieħor, it-twaqqif ta' solriamfetol għandu jiġi kkunsidrat. Għandu jkun hemm attenzjoni meta jintużaw prodotti mediċinali oħra li jżidu l-pressjoni u r-rata ta' taħbit tal-qalb (ara sezzjoni 4.5).

### Pozoloġija

#### *Narkolessija*

Id-doża rakkomandata tal-bidu hija ta' 75 mg darba kuljum, malli tqum. Jekk klinikament indikat f' pazjenti b' livelli severi ta' nġhas, tista' tiġi kkunsidrata doża tal-bidu ta' 150 mg. Skont ir-rispons kliniku, id-doża tista' tiġi titrata għal livell oghla billi tiġi rdoppjata d-doża f' intervalli ta' mill-inqas 3 ijiem, b' doża rakkomandata massima ta' kuljum ta' 150 mg darba kuljum.

#### *OSA*

Id-doża rakkomandata tal-bidu hija ta' 37.5 mg darba kuljum, malli tqum. Skont ir-rispons kliniku, id-doża tista' tiġi titrata għal livell oghla billi tiġi rdoppjata d-doża f' intervalli ta' mill-inqas 3 ijiem, b' doża rakkomandata massima ta' kuljum ta' 150 mg darba kuljum.

Sunosi jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Għandu jiġi evitat li jittiehed Sunosi anqas minn 9 sigħat qabel il-ħin tal-irqad għax jista' jaffettwa l-irqad ta' matul il-lejl.

#### *Użu fit-tul*

Il-bżonn għal trattament kontinwu u d-doża xierqa għandhom jiġu evalwati perjodikament matul it-trattament estiz f' pazjenti li ġew preskritti solriamfetol.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Anzjani (> 65 sena)*

Id-data disponibbli għall-pazjenti anzjani hija limitata. Għandu jiġi kkunsidrat l-użu ta' dozi aktar baxxi u ta' monitoraġġ mill-qrib f' din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 4.4). Solriamfetol huwa eliminat b' mod predominanti mill-kliwi u peress li huwa aktar probabbli li pazjenti anzjani jkollhom tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi, jista' jkun li d-dożaġġ ikollu jiġi aġġustat abbażi tat-tneħħija tal-krejinina f' dawn il-pazjenti.

#### *Indeboliment renali*

Indeboliment tal-kliwi hafif (tneħħija tal-krejinina ta' 60-89 mL/min): L-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ.

Indeboliment tal-kliwi moderat (tneħħija tal-krejinina ta' 30-59 mL/min): Id-doża rakkomandata tal-bidu hija ta' 37.5 mg darba kuljum. Id-doża tista' tizdied għal massimu ta' 75 mg darba kuljum wara 5 ijiem.

Indeboliment tal-kliewi sever (tneħħija tal-krejinina ta' 15-29 mL/min): Id-doża rakkomandata hija ta' 37.5 mg darba kuljum.

Mard tal-kliewi fl-aħħar stadju (tneħħija tal-krejinina ta' <15 mL/min): Solriamfetol mhuwiex rakkomandat għall-użu f'pazjenti b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Sunosi fit-tfal u fl-adoxxenti (<18-il sena) għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Sunosi huwa għal użu orali.

L-għoti ta' doża ta' 37.5 mg jista' jinkiseb billi taqsam pillola ta' 75 mg min-nofs billi tuża l-linja li turi minn fejn taqsamha.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Infart mijokardijaku fl-aħħar sena, angina pettorali li mhix stabbli, pressjoni għolja li mhix ikkontrollata, aritmiji tal-qalb serji u problemi oħra tal-qalb serji.
- Użu fl-istess ħin ta' inibituri ta' monoamine oxidase (MAOI) jew fi żmien 14-il jum wara li t-trattament b' MAOI jitw aqqaf (ara sezzjoni 4.5).

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Sintomi psikjatriċi

Solriamfetol ma ġiex evalwat f'pazjenti bi storja medika ta' psikozi/disturbi bipolari jew bi psikozi/disturbi bipolari fl-istess waqt. Għandha tingħata attenzjoni meta jiġu ttrattati dawn il-pazjenti minhabba reazzjonijiet avversi psikjatriċi li jistgħu jaggravaw is-sintomi (eż. episodji maniċi) ta' disturbi psikjatriċi li kienu hemm minn qabel.

Pazjenti ttrattati b' solriamfetol għandhom jiġu mmonitorjati b' attenzjoni għal reazzjonijiet avversi bħal ansjetà, insomnija u irritabbiltà. Dawn ir-reazzjonijiet avversi kienu osservati b' mod komuni matul il-bidu tat-trattament imma normalment għaddew bit-tkomplija tat-trattament. Jekk dawn is-sintomi jippersistu jew jaggravaw, għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis jew twaqqif tad-doża.

#### Pressjoni u rata ta' taħbit tal-qalb

Analizzjiet ta' data minn provi kliniċi wrew li t-trattament b' solriamfetol iżid il-pressjoni tad-demmm sistolika, il-pressjoni tad-demmm diastolika, u r-rata ta' taħbit tal-qalb b' mod dipendenti fuq id-doża.

Data epidemjoloġika turi li żidiet kroniċi fil-pressjoni tad-demmm iżidu r-riskju ta' avveniment kardjovaskulari avvers magġuri (MACE - major adverse cardiovascular event), inklużi puplesija, attakk tal-qalb u mewt kardjovaskulari. Il-kobor taż-żieda fir-riskju assolut jiddependi fuq iż-żieda fil-pressjoni tad-demmm u r-riskju sottostanti ta' MACE fil-popolazzjoni li qed tiġi ttrattata. Hafna pazjenti b' narkolessija u OSA għandhom diversi fatturi ta' riskju għal MACE, li jinkludu pressjoni għolja, dijabete, iperlipidemija u indiċi tal-massa tal-ġisem (BMI) għoli.

L-użu f'pazjenti b' marda kardjovaskulari li mhix stabbli, aritmiji tal-qalb serji u problemi oħra tal-qalb serji hu kontraindikant (ara sezzjoni 4.3).

Pazjenti b' indeboliment tal-kliewi moderat jew sever jistgħu jkunu f' riskju akbar ta' żidiet fil-pressjoni tad-demmm u fit-taħbit tal-qalb minhabba l-half life mtawla ta' solriamfetol.

## Abbuż

Sunosi ġie evalwat fi studju tal-potenzjal ta' abbuż mill-bniedem u wera potenzjal baxx ta' abbuż. Ir-riżultati minn dan l-istudju kliniku wrew li solriamfetol ipproduċa punteġġi ta' Attraenza tal-Mediċina (Drug Liking scores) oġhla minn plaċebo, iżda ġeneralment simili għal jew aktar baxxi minn phentermine (stimulant li mhux qawwi). Wieħed għandu joqgħod attent meta jiġu ttrattati pazjenti bi storja medika ta' abbuż ta' stimulant (eż. methylphenidate, amphetamine) jew ta' alkoħol, u dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' użu ħazin jew abbuż ta' solriamfetol.

## Glawkoma tat-tip angle closure

Midrijasi tista' ssehh f' pazjenti li qed jieħdu solriamfetol. Jinghata parir li tinghata attenzjoni f' pazjenti bi pressjoni okulari miżjuda jew f' riskju ta' glawkoma tat-tip angle closure.

## Nisa li jistgħu joħorġu tqal jew is-sieħba tagħhom

Nisa li jistgħu joħorġu tqal jew is-sieħba rġiel tagħhom jeħtieġ li jużaw metodu kontraċettiv effettiv waqt li jkunu qed jieħdu solriamfetol (ara sezzjoni 4.6).

### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni**

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni (ara sezzjoni 5.2).

Solriamfetol ma jistax jinghata fl-istess ħin ma' MAOIs jew fi żmien 14-il jum wara li jitwaqqaf it-trattament b' MAOI għax jista' jżid ir-riskju ta' reazzjoni ta' pressjoni għolja (ara sezzjoni 4.3).

L-użu fl-istess ħin ta' prodotti mediċinali li jzidu l-pressjoni u r-rata ta' taħbit tal-qalb għandu jsir b' attenzjoni (ara sezzjoni 4.4).

Prodotti mediċinali li jzidu l-livelli ta' dopamine jew li jeħlu direttament mar-riċetturi ta' dopamine jistgħu jirriżultaw f' interazzjonijiet farmakodinamiċi b' solriamfetol. L-użu fl-istess ħin ta' dawn il-prodotti mediċinali għandu jsir b' attenzjoni.

### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

#### Tqala

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata dwar l-użu ta' solriamfetol f' nisa tqal. Studji f' animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3). L-użu ta' Sunosi mhux irrikmandat waqt it-tqala u fin-nisa li jistgħu joħorġu tqal u li mhumiex jużaw kontraċettivi.

#### Treddigh

Mhux magħruf jekk solriamfetol jiġix eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem. Studji f' animali urew l-eliminazzjoni ta' solriamfetol fil-halib. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi fl-ewwel snin ta' ħajjithom mhux eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament b' Sunosi, wara li jigi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

#### Fertilità

L-effetti ta' solriamfetol fil-bnedmin mhumiex magħrufa. Studji f' animali ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

#### 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Hu mistenni effett żgħir fuq il-hila biex issuq f'pazjenti li qed jirċievu doži stabbli ta' solriamfetol. Jista' jkun hemm sturdament u disturb fl-attenzjoni wara l-ghoti ta' solriamfetol (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti b'livelli mhux normali ta' rquad li jieħdu solriamfetol għandhom jingħataw parir li l-livell tagħhom ta' qawmien jista' ma jergax lura għan-normal. Pazjenti li jkollhom nġhas eċċessiv matul il-ġurnata, li jinkludu dawk li jkunu qed jieħdu solriamfetol, għandhom jiġu evalwati mill-ġdid b' mod frekwenti għall-grad tagħhom ta' nġhas u, jekk ikun xieraq, jingħataw parir biex jevitaw li jsuqu u kwalunkwe attività oħra potenzjalment perikoluza, speċjalment fil-bidu tat-trattament jew meta tinbidel id-doża.

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati l-aktar frekwenti kienu uġiġh ta' ras (11.1%), dardir (6.6%) u nuqqas ta' aptit (6.8%).

##### Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi

Il-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi hija definita skont il-konvenzjoni tal-frekwenza ta' MedDRA li ġeja: komuni hafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari hafna ( $< 1/10,000$ ); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Reazzjonijiet avversi	Frekwenza
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Nuqqas ta' aptit	Komuni
Disturbi psikjatriċi	Ansjetà	Komuni
	Insomnja	Komuni
	Irritabbiltà	Komuni
	Tgħazziz tas-snien involontarju	Komuni
	Aġitazzjoni	Mhux komuni
	Nuqqas ta' kwiet f'gismek	Mhux komuni
Disturbi fis-sistema nervuza	Uġiġh ta' ras	Komuni hafna
	Sturdament	Komuni
	Disturb fl-attenzjoni	Mhux komuni
	Rogħda	Mhux komuni
Disturbi fil-qalb	Palpitazzjonijiet	Komuni
	Takikardija	Mhux komuni
Disturbi vaskulari	Pressjoni għolja	Mhux komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Sogħla	Komuni
	Qtuġh ta' nifs	Mhux komuni
Disturbi gastro-intestinali	Dardir	Komuni
	Dijarea	Komuni
	Halq xott	Komuni
	Uġiġh addominali	Komuni
	Stitikezza	Komuni
	Rimettar	Komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Iperidrozi	Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Nervożizmu kbir	Komuni
	Skonfort fis-sider	Komuni
	Uġiġh fis-sider	Mhux komuni
	Għatx	Mhux komuni

Investigazzjonijiet	Zieda fir-rata ta' tahbit tal-qalb	Mhux komuni
	Zieda fil-pessjoni	Komuni
	Tnaqqis fil-piż	Mhux komuni

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

#### *Bidu tat-trattament*

Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi l-aktar rapportati sehew fl-ewwel għimgħa wara li nbeda t-trattament u għall-maġġoranza tal-pazjenti għaddew b'tul medjan ta' inqas minn għimgħa.

#### *Reazzjonijiet avversi dipendenti fuq id-doża*

Fil-provi kliniċi li damu 12-il għimgħa li kkumparaw dozi ta' 37.5 mg, 75 mg u 150 mg/jum ta' solriamfetol ma' placebo, ir-reazzjonijiet avversi li għejjin kienu relatati mad-doża: uġiġħ ta' ras, dardir, nuqqas ta' aptit, ansjetà, dijarea u ħalq xott. Ir-relazzjonijiet tad-doża generalment kienu simili f'pazjenti b'OSA u dawk b'narkolessija. Ċerti avvenimenti bħal ansjetà, insomnja, irritabbiltà, u aġitazzjoni kienu osservati b'mod komuni waqt il-bidu tat-trattament imma normalment għaddew bi trattament kontinwu. Jekk dawn is-sintomi jippersistu jew jaggravaw, għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis jew twaqqif tad-doża (ara sezzjoni 4.4).

#### *Twaqqif tat-trattament*

Fil-provi kliniċi kkontrollati bi placebo li damu 12-il għimgħa, 11 mit-396 pazjent (3%) li ngħataw solriamfetol waqfu minħabba reazzjoni avversa mqabbla ma' 1 mill-226 pazjent (1%) li ngħataw placebo. Ir-reazzjonijiet avversi li wasslu għal twaqqif li sehew f'aktar minn pazjent wieħed trattat b'solriamfetol u f'rata oġħla mill-placebo kienu ansjetà, palpitazzjonijiet u nuqqas ta' kwiet fil-gisem, li kollha sehew bi frekwenza ta' inqas minn 1%.

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa ssuspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#).

## **4.9 Doża eċċessiva**

Ma kien hemm l-ebda rapporti ta' doża eċċessiva ta' solriamfetol fl-istudji kliniċi.

F'voluntiera f'saħħithom, kien hemm reazzjoni avversa waħda ta' diskinezija tardiva ħafifa u reazzjoni avversa waħda ta' akatizja moderata li sehew fid-doża supratherapewtika ta' 900 mg; is-sintomi għaddew wara li twaqqaf it-trattament.

M'hemm l-ebda antidotu speċifiku. F'każ ta' doża eċċessiva bi zball, għandha tiġi pprovduta kura sintomatika u ta' sostenn u l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni, kif xieraq.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: psikoanalettiċi, simpatomimetiċi li jaġixxu b'mod ċentrali, Kodiċi ATC: N06BA14

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-mekkaniżmu/i ta' solriamfetol biex itejjeb il-qawmien f'pazjenti b'ngħas eċċessiv matul il-għurnata assoċjat ma' narkolessija jew ma' apnea tal-irqad ostruttiva ma' gewx ikkaratterizzati b'mod sħiħ.

Madanakollu, l-effikaċja tiegħu setgħet tiġi mmedjata permezz tal-attività tiegħu bħala inibitur tal-assorbiment mill-ġdid ta' dopamine u norepinephrine (DNRI, dopamine and norepinephrine reuptake inhibitor).

### Effetti farmakodinamiċi

#### *Data in vitro*

F'esperimenti tat-twaħħil ta' radioligand ma' ċelloli li jesprimu kloni ta' riċetturi/trasportaturi umani, solriamfetol wera affinità għat-transportatur ta' dopamine (replikat  $K_i=6.3$  u  $14.2 \mu\text{M}$ ) u norepinephrine ( $K_i=3.7$  u  $> 10 \mu\text{M}$ ) iżda ma wera l-ebda affinità apprezzabbli għat-transportatur ta' serotonin. Solriamfetol inibixxa l-assorbiment mill-ġdid ta' dopamine (replikat  $\text{IC}_{50}=2.9$  u  $6.4 \mu\text{M}$ ) u norepinephrine ( $\text{IC}_{50}=4.4 \mu\text{M}$ ) iżda mhux ta' serotonin minn dawn iċ-ċelloli.

#### *Data f'annimali in vivo*

F'dozi parenterali li rriżultaw f'effetti ċari li jippromwovu l-qawmien fil-firien, solriamfetol zied il-livelli individwali ta' dopamine fil-livelli tas-striatum u ta' norepinephrine fil-kortiċi prefrontali, u ma weriex twaħħil apprezzabbli mat-transportatur ta' dopamine u norepinephrine fil-firien f'esperiment awtoradjoġrafiku.

### Effikaċja klinika u sigurtà

#### *Narkolessija*

Studju 1, studju ta' gruppi paralleli ta' 12-il ġimgħa double-blind, ikkontrollati bi placebo, u fejn il-pazjenti ntgħazlu b'mod każwali, evalwa l-effikaċja ta' solriamfetol f'pazjenti adulti b'narkolessija (bi jew mingħajr kataplessija).

Biex jidhlu f'dan l-istudju l-pazjenti ried ikollhom ngħas eċċessiv matul il-ġurnata (punteġġ tal-Iskala tan-Ngħas ta' Epworth [ESS, Epworth Sleepiness Scale] ta' 10 jew aktar), u jsibuha diffiċli jibqgħu mqajmin (hin medju sal-irqad ta' inqas minn 25 minuta) kif dokumentat mill-medja tal-ewwel 4 provi tat-Test tal-Kapaċità li Tibqa' Mqajjem (MWT, Maintenance of Wakefulness Test) ta' 40 minuta fil-linja bazi.

Il-kejl tal-effikaċja nbidel mil-linja bazi sa Ġimgħa 12 dwar: il-kapaċità li tibqa' mqajjem kif imkejla mill-hin medju sal-irqad fuq l-MWT, in-ngħas eċċessiv matul il-ġurnata kif imkejjet mill-ESS, u t-titjib fil-kundizzjoni klinika ġenerali kif ivvalutat mill-iskala tal-Impressjoni ta' Bidla Globali tal-Pazjent (PGIc, Patient Global Impression of Change). L-ESS hija kejl ta' 8 oġġetti rrapportati mill-pazjent tal-probabbiltà li jorqod waqt attivitajiet tas-soltu tal-ħajja ta' kuljum. Il-PGIc hija skala ta' 7 punti li tvarja minn "titjib kbir ħafna" għal "aggravar kbir ħafna" li tivvaluta r-rapport tal-pazjent tal-bidla fil-kundizzjoni klinika tiegħu.

Pazjenti b'narkolessija kienu kkaratterizzati minn indeboliment fil-kapaċità li jibqgħu mqajmin u ngħas eċċessiv matul il-ġurnata, kif indikati mill-hin medju sal-irqad tal-MWT u l-punteġġi tal-ESS fil-linja bazi, rispettivament (Tabella 1). Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu użaw psikostimulanti fil-passat. Kataplessija kienet preżenti f'madwar nofs il-pazjenti b'mod globali; il-karatteristiċi demografiċi u fil-linja bazi kienu simili bejn pazjenti b'kataplessija u dawk mingħajr kataplessija.

F'dan l-istudju, pazjenti b'narkolessija ntgħazlu b'mod każwali biex jirċievu solriamfetol 75 mg, 150 mg, jew 300 mg (darbtejn id-doża massima ta' kuljum rakkomandata), jew placebo darba kuljum. F'Ġimgħa 12, pazjenti li ntgħazlu b'mod każwali għad-doża ta' 150 mg urew titjib statistikament sinifikanti fl-MWT u ESS (punti tat-tmiem koprimarji), kif ukoll fil-PGIc (punt tat-tmiem sekondarju ewlieni), meta mqabbla mal-placebo. Pazjenti li ntgħazlu b'mod każwali biex jirċievu 75 mg urew titjib statistikament sinifikanti fl-ESS iżda mhux fl-MWT u l-PGIc (Tabella 1). Dawn l-effetti kienu dipendenti fuq id-doża, osservati f'Ġimgħa 1 u sostnuti matul kemm dam l-istudju (Figura 1). Inġenerali, fl-istess dozi, kien osservat effett iżgħar f'pazjenti b'livelli ta' ngħas fil-linja bazi aktar severi b'mod relattiv għal dawk li kienu anqas severi. F'Ġimgħa 12, pazjenti li ntgħazlu b'mod każwali biex jirċievu 150 mg ta' solriamfetol urew titjib sostnut fil-kapaċità li jibqgħu mqajmin matul il-ġurnata li kien statistikament sinifikanti meta mqabbla ma' placebo għal kull waħda mill-5 provi tal-

MWT, li dam madwar 9 sigħat wara d-dożagġ. Titjib dipendenti fuq id-doża fil-kapaċità li twettaq attivitajiet ta' kuljum ġie osservat, kif imkejjet mill-Functional Outcomes of Sleep Questionnaire Short Version (FOSQ-10). Dożagġi oġhla minn 150 mg kuljum ma jirrizultawx f'żieda fl-effettività li hi biżżejjed biex tpatti għar-reazzjonijiet avversi relatati mad-doża.

L-irqad matul il-lejl kif imkejjet mill-polisomnografija ma kienx affettwat mill-użu ta' solriamfetol.

**Tabella 1. Harsa Ġenerali tar-Riżultati tal-Effikaċja f' Ġimgha 12 f' Pazjenti b'Nakrolessija fi Studju 1**

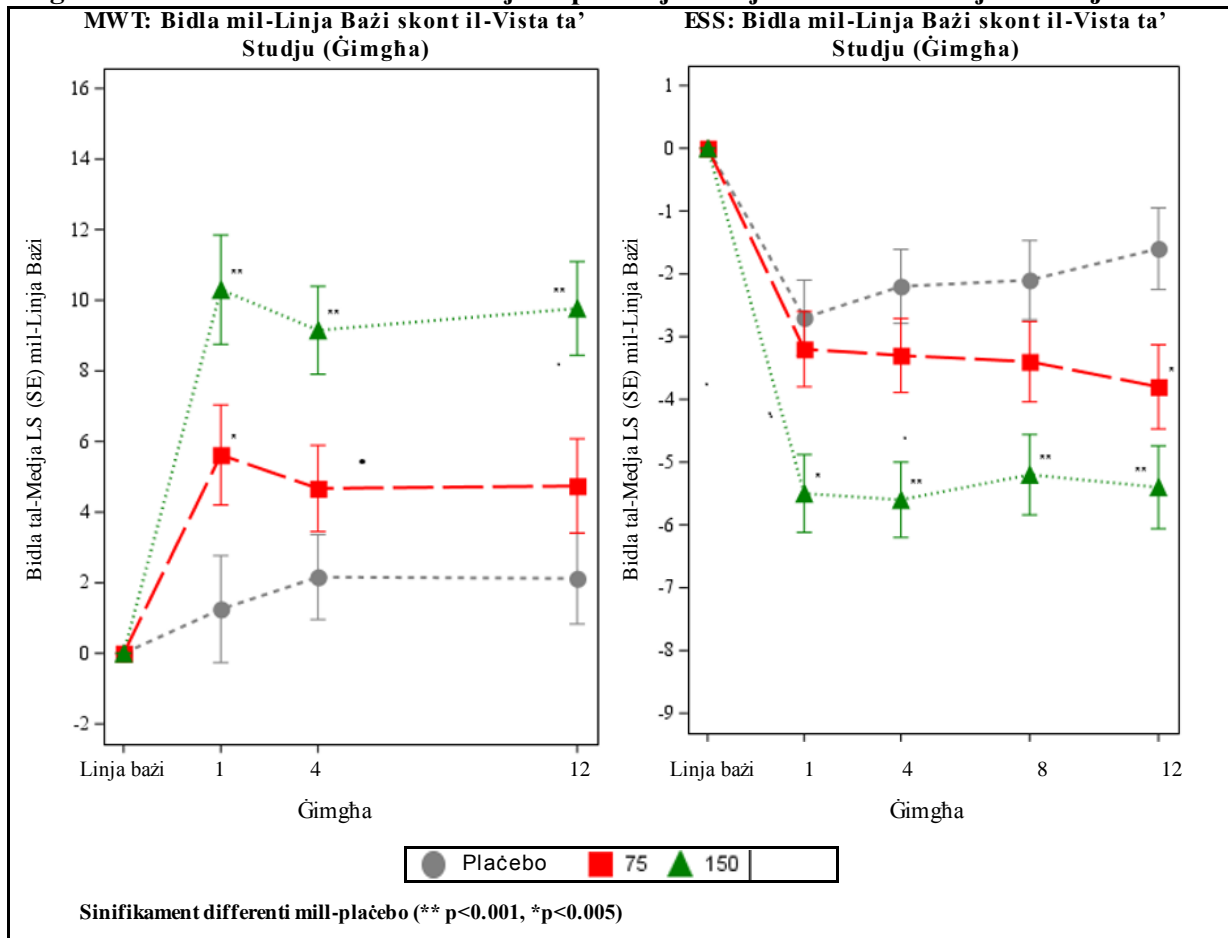
	<b>Gruppi tat-Trattament (N)</b>	<b>Punteġġ Medju fil-Linja Bażi (SD)</b>	<b>Bidla Medja mil-linja bażi</b>	<b>Differenza mill-Plaċebo (95% CI)</b>	<b>Valur P</b>
<b>MWT (min)</b>	<i>Studju 1</i> Plaċebo (58)	6.15 (5.68)	<u>Medja LS (SE)</u> 2.12 (1.29)	-	-
	Sunosi 75 mg (59)	7.50 (5.39)	4.74 (1.34)	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
<b>ESS</b>	<i>Studju 1</i> Plaċebo (58)	17.3 (2.86)	<u>Medja LS (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
		<b>Perċentwali ta' Pazjenti li Tjiebu*</b>		<b>Differenza fil-Perċentwali mill-Plaċebo (95% CI)</b>	<b>Valur P</b>
<b>PGIc</b>	<i>Studju 1</i> Plaċebo (58)		39.7%	-	-
	Sunosi 75 mg (59)		67.8%	28.1 (10.8, 45.5)	0.0023 <sup>†</sup>
	Sunosi 150 mg (55)		78.2%	38.5 (21.9, 55.2)	<0.0001

SD = Devjazzjoni Standard; SE = Żball Standard; Medja LS = Medja Least Square; Differenza mill-Plaċebo = Differenza tal-Medja LS bejn il-bidla mil-linja bażi bejn il-medicina attiva u l-plaċebo. Ir-riżultati tal-MWT huma derivati mill-ewwel 4 provi tal-MWT u bidla pożittiva mil-linja bażi tirrappreżenta titjib fil-hin sal-irqad. Fl-ESS, bidla negattiva mil-linja bażi tirrappreżenta titjib fin-nghas eċċessiva matul il-ġumata. \*Il-perċentwali ta' pazjenti li tjiebu fil-PGIc jinkludi dawk li rrapportaw titjib kbir haġa, kbir u minimu;

<sup>†</sup>Valur p nominali.



**Figura 1: Punti tat-Tmiem tal-Effikaċja Koprimaryji f'Pazjenti b'Narkolessija fi Studju 1**



### OSA

Studju 2, studju ta' gruppi paralleli ta' 12-il ġimgha double-blind, ikkontrollat bi plaċebo, u fejn il-pazjenti ntgħazlu b'mod każwali, evalwa l-effikaċja ta' solriamfetol f'pazjenti adulti b'OSA. Il-punti tat-tmiem koprimaryji u sekondarji ewlenin f'dan l-istudju kienu identiċi għal Studju 1. Studju 3 kien studju ta' 6 ġimghat double-blind, ikkontrollat bi plaċebo, u fejn il-pazjenti twaqqfu mit-trattament b'mod każwali, dwar l-effikaċja ta' solriamfetol f'pazjenti adulti b'OSA. Il-kejl tal-effikaċja fil-perjodu ta' twaqqif ta' pazjenti mit-trattament b'mod każwali kien il-bidliet mill-bidu sat-tmiem tal-perjodu ta' twaqqif ta' pazjenti mit-trattament b'mod każwali fl-MWT, l-ESS, u l-aggravar tal-kundizzjoni klinika ġenerali kif ivvalutat mill-PGIC.

Biex jidhlu fiż-żewġ studji, il-pazjenti ried ikollhom ngras eċċessiv matul il-ġurnata (punteġġ tal-ESS  $\geq 10$ ) u jsibuha diffiċli jibqgħu mqajmin (hin medju sal-irquad <30 minuta kif dokumentat mill-medja tal-ewwel 4 provi tal-MWT) fil-linja bażi. Il-pazjenti kienu eligibbli jekk huma: 1) attwalment kienu qed jużaw terapija tal-OSA primarja (fi kwalunkwe livell ta' konformità); 2) fil-passat użaw terapija primarja għal mill-inqas xahar wiehed b'mill-inqas aġġustament wiehed dokumentat fit-terapija; jew 3) jekk sarilhom intervent kirurġiku f'tentattiv li tiġi ttrattata l-ostruzzjoni sottostanti. Il-pazjenti ġew inkoraġġuti sabiex iżommu l-istess livell ta' terapija tal-OSA primarja matul l-istudju. Il-pazjenti ġew esklużi biss fuq il-baży tal-użu tat-terapija primarja tagħhom jekk kienu rrifjutaw li jipprovwaw terapija primarja bħal CPAP, strument tal-halq, jew intervent kirurġiku biex jittrattaw l-ostruzzjoni sottostanti tagħhom.

Fi Studju 2, pazjenti b'OSA kienu kkaratterizzati minn indeboliment fil-kapaċità li jibqgħu mqajmin u ngras eċċessiv matul il-ġurnata (EDS), kif indikati mill-hin medju sal-irquad tal-MWT u l-punteġġi tal-ESS fil-linja bażi, rispettivament (Tabella 2). Madwar 71% tal-pazjenti kienu konformi (eż.  $\geq 4$  sigħat kull lejl f' $\geq 70\%$  tal-iljieli); il-karatteristiċi demografici u fil-linja bażi kienu simili bejn il-pazjenti irrappettivament mill-konformità tagħhom għat-terapija tal-OSA primarja. Fil-linja bażi, terapija tal-

OSA primarja ntuzat minn madwar 73% tal-pazjenti; minn dawn il-pazjenti, 92% tal-pazjenti kienu qed jużaw pressjoni pożittiva fil-passaġġ tan-nifs (PAP, positive airway pressure).

Il-pazjenti ntgħażlu b' mod każwali biex jirċievu solriamfetol 37.5 mg, 75 mg, 150 mg, 300 mg (darbtejn id-doża massima rakkomandata ta' kuljum), jew plaċebo darba kuljum. F' Ġimgħa 12, pazjenti li ntgħażlu b' mod każwali għall-gruppi tad-doża ta' 75 mg u 150 mg urew titjib statistikament sinifikanti fl-MWT u ESS (punti tat-tmiem koprimarji), kif ukoll fil-PGIC (punt tat-tmiem sekondarju ewlieni), meta mqabbla mal-plaċebo (Tabella 2). Pazjenti li ntgħażlu b' mod każwali biex jirċievu 37.5 mg solriamfetol urew titjib statistikament sinifikanti bbażat fuq l-MWT u l-ESS. Dawn l-effetti kienu osservati f' Ġimgħa 1, sostnuti matul kemm dam l-istudju u kienu dipendenti fuq id-doża (Figura 2). F' Ġimgħa 12, pazjenti li ntgħażlu b' mod każwali biex jirċievu 75 mg u 150 mg ta' Sunosi urew titjib sostnut fil-kapaċità li jibqgħu mqajmin matul il-gurnata li kien statistikament sinifikanti meta mqabbel ma' plaċebo għal kull waħda mill-5 provi tal-MWT, li dam madwar 9 sigħat wara d-dożaġġ. Titjib dipendenti fuq id-doża fil-kapaċità li twettaq attivitajiet ta' kuljum ġie osservat, kif imkejjel mill-FOSQ-10. Dożaġġi oġġla minn 150 mg kuljum ma jirriżultawx f' zieda fl-effettività li hi biżżejjed biex tpatti għar-reazzjonijiet avversi relatati mad-doża.

L-irqad matul il-lejl kif imkejjel mill-polisomnografija ma kienx affettwat mill-użu ta' solriamfetol fi Studju 2. Ma ġew osservati l-ebda bidliet klinikament sinifikanti fl-użu tal-pazjent ta' terapija tal-OSA primarja matul il-perjodu ta' studju ta' 12-il ġimgħa fi kwalunkwe grupp ta' trattament. Il-konformità/nuqqas ta' konformità ma' terapija OSA primarja ma jissuġġerixxux evidenza ta' effikaċja differenzjali.

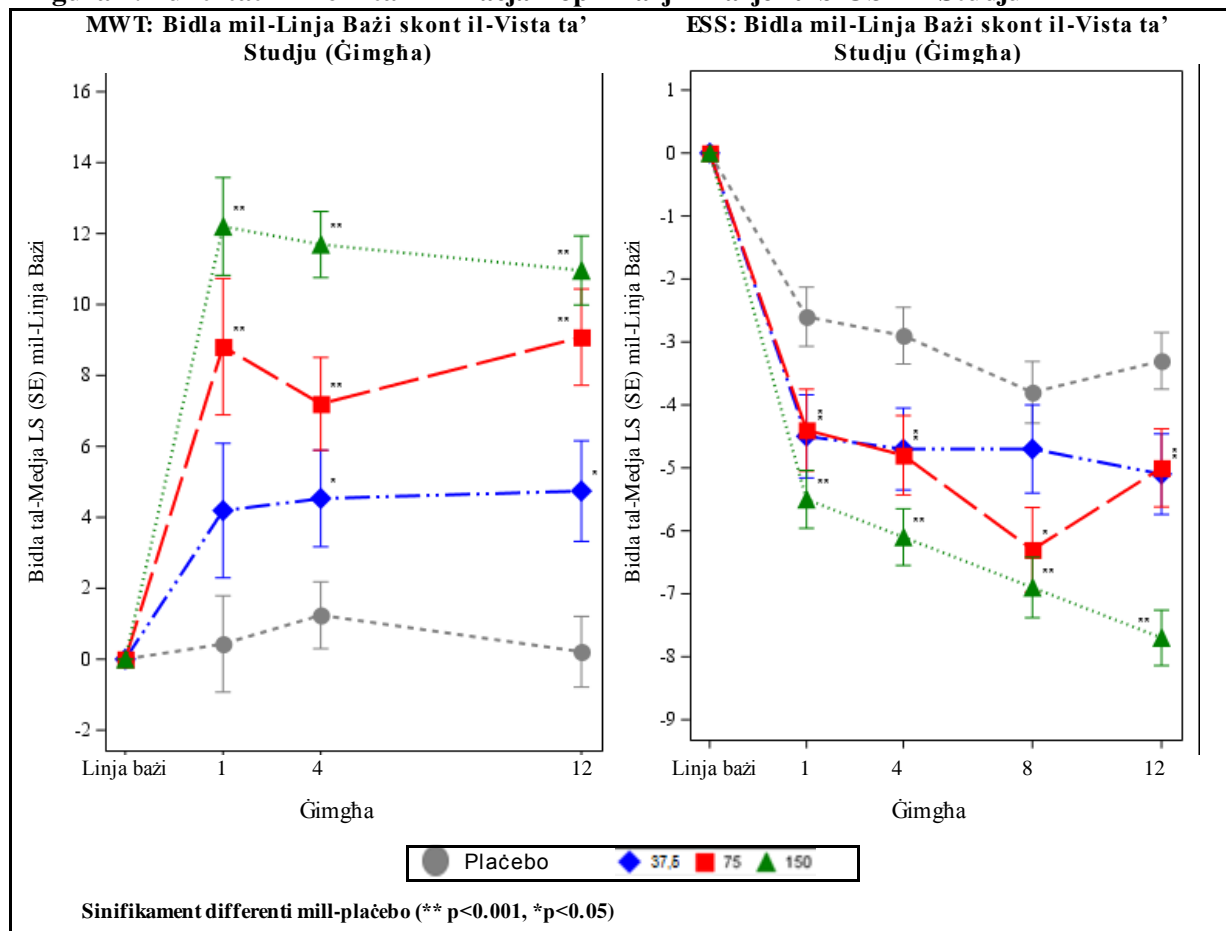
Fi Studju 3, il-karatteristiċi tad-demografija u tal-marda fil-linja bażi kienu simili għal daww tal-popolazzjoni tal-istudju fi Studju 2. Id-doża nbdi b' 75 mg darba kuljum u setgħet tiġi titrata għal zieda ta' livell wiehed tad-doża f' intervalli mhux iqsar minn kull 3 ijiem, skont l-effikaċja u t-tollerabbiltà, sa 150 mg jew 300 mg. Il-pazjenti setgħu wkoll jittitraw 'l isfel għal 75 mg jew 150 mg. Pazjenti ttrattati b' solriamfetol baqgħu bit-titjib, filwaqt li pazjenti ttrattati bi plaċebo aggravaw (differenza fil-medja LS ta' 11.2 minuti fl-MWT u -4.6 fl-ESS; it-tnejn  $p < 0.0001$ ) matul il-perjodu ta' twaqfif ta' pazjenti mit-trattament b' mod każwali wara 4 ġimgħat ta' trattament open-label. Inqas pazjenti ttrattati b' solriamfetol irrapportaw aggravar fil-PGIC (differenza fil-perċentwali ta' 30%;  $p = 0.0005$ ).

**Tabella 2. Harsa Ġenerali tar-Riżultati tal-Effikaċja f' Ġimgha 12 f' Pazjenti b'OSA fi Studju 2**

	Grupp tat-Trattament (N)	Punteġġ Medju fil-Linja Bażi (SD)	Bidla Medja mil-linja bażi	Differenza mill-Plaċebo (95% CI)	Valur P
<b>MWT (min)</b>	Plaċebo (114)	12.58 (7.14)	<u>Medja 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
<b>ESS</b>	Plaċebo (114)	15.6 (3.32)	<u>Medja 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
		<b>Perċentwali ta' Pazjenti li Tjebu*</b>	<b>Differenza fil-Perċentwali mill-Plaċebo (95% CI)</b>	<b>Valur P</b>	
<b>PGIc</b>	Plaċebo (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 = Devjazzjoni Standard; SE = Żball Standard; Medja LS = Medja Least Square; Differenza mill-Plaċebo = Differenza tal-Medja LS fil-bidla mil-linja bażi bejn il-medicina attiva u l-Plaċebo. Ir-riżultati tal-MWT huma derivati mill-ewwel 4 provi tal-MWT u bidla pożittiva mil-linja bażi tirrappreżenta titjib fil-hin sal-irqaq. FI-ESS, bidla negattiva mil-linja bażi tirrappreżenta titjib fin-nghas eċċessiva matul il-gurnata. \*Il-perċentwali ta' pazjenti li tjebu fil-PGIc jinkludi dawki li rrapportaw titjib kbir haġfa, kbir u minimu.

**Figura 2: Puntji tat-Tmiejn tal-Effikaċja Koprimaryji f' Pazjenti b'OSA fi Studju 2**



### *Effikaċja fit-tul fin-narkolessija u l-OSA*

Studju 4 kien studju tas-sigurtà u s-sostenn tal-effikaċja fit-tul għal sa sena ta' trattament b'solriamfetol, inkluż perjodu ta' ġimagħtejn ta' twaqqif ta' pazjenti mit-trattament b'mod każwali kkontrollat bi plaċebo wara mill-inqas 6 xhur ta' trattament b'solriamfetol, f' pazjenti adulti b'narkolessija jew OSA li kienu lestew prova preċedenti.

Il-kejl tal-effikaċja fil-perjodu ta' twaqqif ta' pazjenti mit-trattament b'mod każwali kien il-bidla mill-bidu sat-tmien tal-perjodu ta' twaqqif ta' pazjenti mit-trattament b'mod każwali fl-ESS u l-aggravar tal-kundizzjoni klinika ġenerali kif ivvalutat mill-PGIC. Il-bidu tad-doża u t-titrazzjoni kienu identiċi għal Studju 3.

Pazjenti ttrattati b'solriamfetol baqgħu bit-titjib, filwaqt li pazjenti ttrattati bi plaċebo aggravaw (differenza fil-medja LS ta' -3.7 fl-ESS;  $p < 0.0001$ ) matul il-perjodu ta' twaqqif ta' pazjenti mit-trattament b'mod każwali wara mill-inqas 6 xhur ta' trattament open-label. Inqas pazjenti ttrattati b'solriamfetol irrapportaw aggravar fil-PGIC (differenza fil-perċentwali ta' -36.2%;  $< 0.0001$ ). Dawn ir-riżultati juru s-sostenn fuq żmien twil tal-effikaċja bi trattament kontinwu b'solriamfetol, u treggħigh lura tal-benefiċċju tat-trattament mat-twaqqif ta' dak it-trattament.

Għal pazjenti li kienu qed jużaw terapija tal-OSA primarja fil-bidu tal-istudju, l-użu ta' terapija tal-OSA primarja ma nbidilx matul kemm dam l-istudju fit-tul.

### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'Sunosi f' wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika minn età ta' 6 snin sa inqas minn 18-il sena fit-trattament sintomatiku ta' nġhas eċċessiv matul il-ġurnata f'narkolessija (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

### Assorbiment

Il-bijodisponibbiltà orali ta' solriamfetol hi madwar 95% bil-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma jsehħu f' $T_{mass}$  medjan ta' sagħtejn (medda ta' 1.25 sa 3 sigħat) taħt kundizzjonijiet ta' sawm.

L-iġestjoni ta' solriamfetol ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaham irriżultat f'bidliet minimi fis- $C_{mass}$  u l-AUC; madanakollu, dewmien ta' madwar siegħa ġie osservat fit- $T_{mass}$ . Ir-riżultati juru li solriamfetol jista' jittiehed mingħajr kunsiderazzjoni tal-ikel.

### Distribuzzjoni

Il-volum apparenti ta' distribuzzjoni ta' solriamfetol hu madwar 198.7 L, li jindika distribuzzjoni tat-tessuti estensiva lil hinn mill-kompartiment vaskulari. It-twaħħil tal-proteini fil-plażma varja minn 13.3% sa 19.4% fuq il-medda tal-konċentrazzjoni ta' solriamfetol ta' 0.059 sa 10.1  $\mu\text{g/mL}$  fil-plażma tal-bniedem. Il-proporzjon medju tal-konċentrazzjoni ta' demm ma' plazma varja minn 1.16 sa 1.29, li jissuġġerixxi estent żgħir ta' twaħħil ta' solriamfetol ma' ċelloli tad-demm.

### Bijotrasformazzjoni

Solriamfetol huwa metabolizzat b'mod minimali fil-bnedmin.

### *Interazzjonijiet*

Bl-eċċezzjoni ta' inibizzjoni dgħajfa ta' CYP2D6 ( $IC_{50}$  ta' 360  $\mu\text{M}$ ), solriamfetol mhux substrat jew inibitur ta' kwalunkwe mill-enzimi maġġuri ta' CYP u ma jinduċix enzimi ta' CYP1A2, 2B6, 3A4 jew UGT1A1 f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti. Solriamfetol ma jidherx li hu substrat jew inibitur tat-trasportaturi tal-membrana P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 jew OAT3. Solriamfetol huwa primarjament eliminat mingħajr tibdil fl-awrina u huwa substrat b'affinità baxxa ta'

diversi trasportaturi renali ta' sustanzi attivi katajoniċi, minghajr affinità qawwija għal kwalunkwe trasportatur individwali ttestjat (OCT2, MATE1, OCTN1 u OCTN2). Solriamfetol mhuwiex inibitur tat-trasportaturi renali OCT1, MATE2-K, OCTN1 jew OCTN2 iżda huwa inibitur dgħajfef ta' OCT2 (IC<sub>50</sub> ta' 146 µM) u MATE1 (IC<sub>50</sub> ta' 211 µM). Flimkien, dawn ir-riżultati juri li interazzjonijiet tal-medicina farmakokinetiċi klinikament rilevanti mhumiex probabbli li jseħhu f' pazjenti li qed jiehdu solriamfetol.

### Eliminazzjoni

Il-half life tal-eliminazzjoni medja apparenti ta' solriamfetol hija ta' 7.1 sigħat, u t-tneħħija totali apparenti hija madwar 19.5 L/siegha. It-tneħħija mill-kliewi għal solriamfetol hija madwar 18.2 L/siegha.

Fi studju tal-bilanċ tal-massa tal-bniedem, madwar 95% tad-doża kienet irkuprata fl-awrina bħala solriamfetol mhux mibdul u 1% jew inqas tad-doża kienet irkuprata bħala l-metabolit inattiv minuri N-acetyl solriamfetol. It-tneħħija mill-kliewi rrapprezentat il-maġġoranza tat-tneħħija totali u qabżet it-tneħħija tal-krejinina b' madwar 3 darbiet, li tindika li s-sekrezzjoni tubulari attiva tal-medicina originali x'aktarx li hija l-passaġġ ewlieni tal-eliminazzjoni.

### Linearità/nuqqas ta' linearità

Solriamfetol jesebixxi farmakokinetiċi lineari fil-medda tad-doża klinika. L-istat fiss jintlaħaq fi 3 ijiem, u l-għoti darba kuljum ta' 150 mg huwa mistenni li jirriżulta f' akkumulazzjoni minima ta' solriamfetol (1.06 darbiet l-esponiment ta' doża waħda).

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Indeboliment renali*

Imqabbla ma' individwi b'funzjoni tal-kliewi normali (eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), l-AUC ta' solriamfetol kien oghla b' madwar 1.5, 2.3, u 4.4 darbiet, u t<sub>1/2</sub> żdied b' madwar 1.2, 1.9, u 3.9 darbiet f' pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif (eGFR 60-89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), moderat (eGFR 30-59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), jew sever (eGFR < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), rispettivament. B' mod ġenerali, il-valuri ta' C<sub>mass</sub> medju u T<sub>mass</sub> medjan ma kinux affettwati b' indeboliment tal-kliewi.

Meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni tal-kliewi normali (eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), l-AUC ta' solriamfetol kien oghla b' madwar 6.2 u 4.6 darbiet, rispettivament, f' pazjenti b' mard tal-kliewi fl-aħħar stadju (ESRD - end stage renal disease) minghajr emodijalisi u f' pazjenti b' ESRD li kienet qed issirilhom emodijalisi, u t<sub>1/2</sub> żdied mill-inqas 13-il darba. Solriamfetol mhuwiex rakkomandat għall-użu f' pazjenti b' ESRD. F' pazjenti ESRD, medja ta' 21% ta' solriamfetol tneħħiet bl-emodijalisi.

#### *Età, sess, razza*

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni indikat li l-kovarjabbli intrinsiċi tal-età, is-sess, u r-razza m'għandhomx effetti klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' solriamfetol.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' effett tossiku fuq il-ġeni, u fertilità fl-irġiel u n-nisa, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Ġew imwettqa studji dwar it-tossicità minn dozi ripetuti b' applikazzjoni orali ta' kuljum fi grieden (tul ta' 3 xhur, NOAEL 17 mg/kg/jum), firien (tul ta' 6 xhur b' perjodu ta' rkupru ta' 3 xhur, NOAEL mhux stabbilit, LOAEL 29 mg/kg/jum) u klieb (tul ta' 12-il xahar b' perjodu ta' rkupru ta' 3 xhur, NOAEL mhux stabbilit, LOAEL 8 mg/kg/jum). Il-fatturi ta' sigurtà bbażati fuq l-AUC għal solriamfetol li kienu dderivati minn dawn l-istudji (ibbażati fuq il-paragun ma' AUC klinika fid-doża massima rakkomandata għall-bnedmin ta' 150 mg/jum) kienu <1 għall-grieden (ibbażati fuq in-NOAEL) u <2 għall-firien u l-klieb (ibbażati fuq il-LOAEL), prinċipalment minhabba effetti

farmakologiċi esagerati ta' solriamfetol fuq l-attività tas-CNS (central nervous system - sistema nervuża ċentrali).

Studji fit-tul dwar il-karċinogeneċità twettqu fi ġrieden, trattati b'dozi ta' solriamfetol mill-halq ta' 20, 65 u 200 mg/kg/jum sa 104 ġimghat, u fil-firien, trattati b'dozi ta' solriamfetol mill-halq ta' 35, 80 u 200 mg/kg/jum sa 101 ġimghat. Solriamfetol ma żiedx l-inċidenza ta' sejbiet neoplastiċi f'dawn l-analiżijiet tal-karċinogeneċità għat-tul tal-hajja. Il-margini tas-sigurtà bbażati fuq l-AUC għad-doża l-għolja għad-doża massima rakkomandata għall-bnedmin (MRHD, 150 mg/jum) kienu madwar 7.8 fil-ġrieden u 20.7 fil-firien. Fid-dawl ta' tossiċità fuq il-ġeni negattiva u l-ebda żieda fl-inċidenza ta' tumuri fiż-żewġ studji tal-karċinogeneċità, jista' jiġi konkluż li solriamfetol mhux ta' riskju karċinogeniku għall-bnedmin. Meta mqabbel mal-kontrolli, ir-rata ta' sopravivenza tnaqqset fi ġrieden (irġiel) ittrattati b'solriamfetol, massimali f'doża ta' 65 mg/kg/jum (margini tas-sigurtà bbażati fuq l-AUC għall-MHRD ta' madwar 2.9), iżda mhux f'firien ittrattati b'solriamfetol.

### Żvilupp embrijufetali

Effetti possibbli fuq l-iżvilupp embrijufetali ġew investigati f'firien u fniek tqal. It-tossiċità embrijufetali (żieda fit-telf wara l-impjantazzjoni fil-firien, żieda fl-inċidenza ta' alterazzjonijiet skeletali li inkludew allinjament hażin tal-isternebrae fil-firien u l-fniek, rotazzjoni tar-riglejn ta' wara u għadam mgħawġin fil-firien, u tnaqqis fil-piż tal-fetu fiż-żewġ speċi) u situs inversus fil-firien kienet evidenti biss fil-preżenza ta' tossiċità tal-omm (tnaqqis fil-piż tal-ġisem). Ma jistax jiġi determinat jekk it-tossiċità fl-embriju kinitx konsegwenza ta' tossiċità tal-omm jew effett dirett ta' solriamfetol. Fi studju tad-distribuzzjoni f'firien tqal instab <sup>14</sup>C-solriamfetol fil-membrana tal-fetu (madwar darbtejn l-ammont li hemm fid-demmm), fil-plaċenta u fil-fetu kollu (kważi simili għall-konċentrazzjoni fid-demmm) u għalhekk effett tossiku dirett fuq il-fetu ma jistax jiġi eskluż. Fil-firien il-margini tal-esponiment fin-NOAEL tal-omm u tal-iżvilupp huma anqas mill-esponiment tal-bniedem (0.6 – 0.7 ibbażati fuq l-AUC) fl-MRHD, filwaqt li fil-fniek il-margini tal-esponiment fin-NOAEL tal-omm u tal-iżvilupp huma < 6 (ibbażati fuq mg/m<sup>2</sup> erja tas-superfiċje tal-ġisem).

### Żvilupp Qabel u wara t-Twelid

Fil-firien il-livelli ta' esponiment (AUC) oġhla minn 0.6 – 0.7 darbiet l-esponiment tal-bniedem (AUC) fl-MRHD matul it-tqala u t-treddiġh irriżultaw f'tossiċità fl-omm u effetti avversi fuq it-tkabbir u l-iżvilupp fl-ulied. F'livelli ta' esponiment (AUC) 8 sa 12-il darba oġhla mill-esponiment tal-bniedem (AUC) fl-MRHD ma ġew osservati l-ebda effetti fit-tul fuq it-tagħlim u l-memorja, iżda l-indiċi tat-tgħammir u tat-tqala tal-ulied naqsu.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Qalba tal-pillola

Hydroxypropyl cellulose  
Magnesium stearate

#### Kisja tal-pillola

Poly(vinyl alcohol)  
Macrogol  
Talc  
Titanium dioxide (E 171)  
Iron oxide yellow (E 172)

## **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

## **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin

Fliexken wara li jinfetħu għall-ewwel darba: 120 jum

## **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Folji: Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

Fliexken: Ladarba jinfetħ, uża fi żmien 4 xhur. Żomm il-kontenitur magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

## **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Folja tal-PVC/PCTFE/Aluminium.

Pakketti li fihom 7, 28 jew 56 pillola miksija b'rita.

Fliexkun tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE, high-density polyethylene) b'għatu li ma jinfetħx mit-tfal tal-polypropylene (PP) b'dessikant tas-silica gel integrat. Kull fliexkun fih 30 jew 100 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd  
5<sup>th</sup> Floor  
Waterloo Exchange  
Waterloo Road  
Dublin  
D04 E5W7  
L-Irlanda

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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 TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

16 ta 'Jannar 2020

**10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

16 ta 'Jannar 2020

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.