

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Sunosi 75 mg comprimate filmate  
Sunosi 150 mg comprimate filmate

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

### Sunosi 75 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține solriamfetol clorhidrat, echivalent cu solriamfetol 75 mg.

### Sunosi 150 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține solriamfetol clorhidrat, echivalent cu solriamfetol 150 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat (comprimat)

### Sunosi 75 mg comprimate filmate

Comprimat alungit, galben spre galben închis, 7,6 mm x 4,4 mm, gravat cu „75” pe o parte și cu o linie mediană pe partea opusă.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

### Sunosi 150 mg comprimate filmate

Comprimat alungit, galben, 9,5 mm x 5,6 mm gravat cu „150” pe o parte.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Sunosi este indicat pentru îmbunătățirea stării de veghe și pentru reducerea somnolenței diurne excesive la pacienții adulți cu narcolepsie (cu sau fără cataplexie).

Sunosi este indicat pentru îmbunătățirea stării de veghe și pentru reducerea somnolenței diurne excesive (SDE) la pacienții adulți cu apnee obstructivă de somn (AOS) a căror SDE nu a fost tratată satisfăcător prin terapia primară pentru AOS, cum este presiunea pozitivă continuă în căile respiratorii (PPCCR).

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul trebuie inițiat de un profesionist din domeniul sănătății cu experiență în tratamentul narcolepsiei sau AOS.

Sunosi nu este un tratament pentru obstrucția subiacentă a căilor respiratorii la pacienții cu AOS. Terapia primară pentru AOS trebuie menținută la acești pacienți.

Tensiunea arterială și frecvența cardiacă trebuie evaluate înainte de inițierea tratamentului cu solriamfetol și trebuie monitorizate periodic în timpul tratamentului, în special după creșterea dozei. Hipertensiunea arterială preexistentă trebuie controlată înainte de inițierea tratamentului cu solriamfetol și trebuie exercitată prudență în tratarea pacienților cu risc crescut de ECAM, în special a pacienților cu hipertensiune arterială preexistentă, a pacienților cu afecțiuni cardiovasculare sau cerebrovasculare cunoscute și a pacienților vârstnici.

Necesitatea continuării tratamentului cu solriamfetol trebuie reevaluată periodic. Dacă un pacient manifestă o creștere susținută a tensiunii arteriale sau a frecvenței cardiace, care nu poate fi tratată prin scăderea dozelor de solriamfetol sau o altă intervenție medicală corespunzătoare, trebuie luată în considerare încetarea tratamentului cu solriamfetol. Se recomandă prudență la administrarea în asociere a altor medicamente care cresc tensiunea arterială și frecvența cardiacă (vezi pct. 4.5).

## Doze

### *Narcolepsie*

Doza inițială recomandată este de 75 mg o dată pe zi, la trezire. Dacă este indicat din punct de vedere clinic la pacienții cu grade mai severe de somnolență, poate fi luată în considerare o doză inițială de 150 mg.

În funcție de răspunsul clinic, doza poate fi titrată la un nivel mai ridicat prin dublarea dozei la intervale de cel puțin 3 zile, cu o doză zilnică maximă recomandată de 150 mg o dată pe zi.

### *AOS*

Doza inițială recomandată este de 37,5 mg o dată pe zi, la trezire. În funcție de răspunsul clinic, doza poate fi titrată la un nivel mai ridicat prin dublarea dozei la intervale de cel puțin 3 zile, cu o doză zilnică maximă recomandată de 150 mg o dată pe zi.

Sunosi poate fi administrat cu sau fără alimente.

Trebuie evitată administrarea Sunosi la mai puțin de 9 ore înainte de culcare, deoarece acest lucru poate afecta somnul nocturn.

### *Utilizarea pe termen lung*

Necesitatea continuării tratamentului și a dozei corespunzătoare trebuie evaluată periodic în timpul tratamentului prelungit la pacienții cărora li s-a prescris solriamfetol.

## Grupe speciale de pacienți

### *Vârstnici (>65 ani)*

Sunt disponibile date limitate la pacienții vârstnici. Trebuie luate în considerare utilizarea unor doze mai mici și monitorizarea atentă la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.4). Solriamfetolul se elimină predominant pe cale renală și, întrucât pacienții vârstnici prezintă o probabilitate mai mare de a avea o funcție renală scăzută, este posibil ca, la acești pacienți, să fie necesară ajustarea dozei pe baza clearance-ului creatininei.

### *Insuficiență renală*

Insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei de 60-89 ml/min): Nu este necesară nicio ajustare a dozei.

Insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei de 30-59 ml/min): Doza inițială recomandată este de 37,5 mg o dată pe zi. Doza poate fi crescută la un maxim de 75 mg o dată pe zi, după 5 zile.

Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei de 15-29 ml/min): Doza recomandată este de 37,5 mg o dată pe zi.

Boală renală în stadiul terminal (clearance-ul creatininei <15 ml/minut): Solriamfetol nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu boală renală în stadiul terminal.

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Sunosi la copii și adolescenți (cu vârsta <18 ani) nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### Mod de administrare

Sunosi este indicat pentru administrare orală.

Administrarea unei doze de 37,5 mg poate fi realizată prin înjumătățirea unui comprimat de 75 mg folosind linia mediană.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Infarct miocardic în ultimul an, angină pectorală instabilă, hipertensiune arterială necontrolată, aritmii cardiace grave și alte tulburări cardiace grave.
- Administrarea concomitentă a inhibitorilor de monoaminoxidază (IMAO) sau în decurs de 14 zile după încetarea tratamentului cu IMAO (vezi pct. 4.5).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Simptome psihice

Solriamfetol nu a fost evaluat la pacienți cu psihoză sau tulburări bipolare în antecedente sau concomitente. Se recomandă prudență în tratamentul acestor pacienți din cauza reacțiilor adverse psihice care ar putea exacerba simptomele (de exemplu, episoadele maniacale) tulburărilor psihice preexistente.

Pacienții cărora li se administrează tratament cu solriamfetol trebuie monitorizați cu atenție pentru reacții adverse cum sunt anxietate, insomnie și iritabilitate. Aceste reacții adverse au fost observate frecvent în timpul inițierii tratamentului, dar au avut tendința de a se remite pe măsura continuării tratamentului. Dacă aceste simptome persistă sau se agravează, trebuie luate în considerare scăderea dozei sau încetarea tratamentului.

#### Tensiunea arterială și frecvența cardiacă

Analizele datelor din studiile clinice au arătat că tratamentul cu solriamfetol determină creșteri dependente de doză ale tensiunii arteriale sistolice, ale tensiunii arteriale diastolice și ale frecvenței cardiace.

Datele epidemiologice evidențiază faptul că creșterile cronice ale tensiunii arteriale cresc riscul de apariție a unui eveniment cardiovascular advers major (ECAM), inclusiv accident vascular cerebral, infarct miocardic și deces de etiologie cardiovasculară. Magnitudinea creșterii riscului absolut este dependentă de creșterea tensiunii arteriale și de riscul asociat apariției unui ECAM la grupul de pacienți cărora i se administrează tratamentul. Mulți pacienți cu narcolepsie și AOS prezintă mai mulți factori de risc pentru apariția ECAM, incluzând hipertensiune arterială, diabet zaharat, hiperlipidemie și indice de masă corporală (IMC) crescut.

Administrarea la pacienți cu boală cardiovasculară instabilă, aritmii cardiace grave sau alte tulburări cardiace grave este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă pot prezenta un risc mai mare de creșteri ale tensiunii arteriale și frecvenței cardiace, pe seama timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare prelungit al solriamfetolului.

### Abuzul

Sunosi a fost evaluat în cadrul unui studiu privind potențialul de abuz la om și a demonstrat un potențial scăzut de abuz. Rezultatele obținute din acest studiu clinic au demonstrat că solriamfetol a determinat scoruri privind plăcerea de consum al medicamentului superioare față de placebo, dar, în general, similare cu sau mai scăzute decât fentermina (un stimulent slab). Se recomandă prudență la tratarea pacienților cu antecedente de abuz de medicamente stimulante (de exemplu, metilfenidat, amfetamină) sau de alcool, iar acești pacienți trebuie monitorizați pentru a depista semne de utilizare greșită sau abuz de solriamfetol.

### Glaucom cu unghi închis

În cazul pacienților cărora li se administrează solriamfetol, poate apărea midriaza. Se recomandă prudență la pacienții cu tensiune oculară crescută sau cu risc de apariție a glaucomului cu unghi închis.

### Femei aflate la vârsta fertilă sau partenerii acestora

Femeile aflate la vârsta fertilă sau partenerii de sex masculin ai acestora trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă în timpul utilizării solriamfetol (vezi pct. 4.6).

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile (vezi pct. 5.2).

Solriamfetol nu trebuie administrat concomitent cu IMAO sau în decurs de 14 zile după încetarea tratamentului cu IMAO, deoarece poate crește riscul unei reacții hipertensive (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă a medicamentelor care cresc tensiunea arterială și frecvența cardiacă trebuie făcută cu prudență (vezi pct. 4.4).

Medicamentele care cresc concentrațiile de dopamină sau care se leagă direct la receptorii dopaminergici pot genera interacțiuni farmacodinamice cu solriamfetolul. Utilizarea concomitentă a acestor medicamente trebuie efectuată cu prudență.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Datele provenite din utilizarea solriamfetolului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Sunosi nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă solriamfetolul se excretă în laptele uman. Studiile la animale au evidențiat excreția solriamfetolului în lapte. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Sunosi având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femei.

## Fertilitatea

Efectele solriamfetolului la om nu sunt cunoscute. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Se estimează o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule la pacienții cărora li se administrează doze stabile de solriamfetol. Pot apărea amețeală și tulburări de atenție în urma administrării de solriamfetol (vezi pct. 4.8).

Pacienții cu grade anormale de somnolență care utilizează solriamfetol trebuie informați cu privire la faptul că nivelul stării lor de veghe poate să nu revină la normal. Pacienții cu somnolență diurnă excesivă, inclusiv cei care utilizează solriamfetol, trebuie reevaluați frecvent în ceea ce privește gradul de somnolență și, dacă este cazul, li se va recomanda să evite conducerea vehiculelor sau orice altă activitate potențial periculoasă, în special la inițierea tratamentului sau la modificarea dozei.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent au fost cefalee (11,1%), greață (6,6%) și scădere a apetitului alimentar (6,8%).

#### Lista tabelară a reacțiilor adverse

Frecvența reacțiilor adverse este definită utilizând următoarea convenție de frecvență MedDRA: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacții adverse</b>	<b>Frecvență</b>
Tulburări metabolice și de nutriție	Scădere a apetitului alimentar	Frecvente
Tulburări psihice	Anxietate	Frecvente
	Insomnie	Frecvente
	Iritabilitate	Frecvente
	Bruxism	Frecvente
	Agitație	Mai puțin frecvente
	Neliniște	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Foarte frecvente
	Amețeală	Frecvente
	Tulburări de atenție	Mai puțin frecvente
	Tremor	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	Palpitații	Frecvente
	Tahicardie	Mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială	Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	Frecvente
	Dispnee	Mai puțin frecvente

Tulburări gastro-intestinale	Greață	Frecvente
	Diaree	Frecvente
	Xerostomie	Frecvente
	Durere abdominală	Frecvente
	Constipație	Frecvente
	Vărsături	Frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Hiperhidroză	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Senzație de agitație	Frecvente
	Disconfort toracic	Frecvente
	Durere toracică	Mai puțin frecvente
	Sete	Mai puțin frecvente
Investigații diagnostice	Tahicardie	Mai puțin frecvente
	Tensiune arterială crescută	Frecvente
	Scădere în greutate	Mai puțin frecvente

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Inițierea tratamentului*

Majoritatea reacțiilor adverse cel mai frecvent raportate au apărut în primele 2 săptămâni de la inițierea tratamentului și s-au remis pentru majoritatea pacienților cu o durată mediană de mai puțin de 2 săptămâni.

##### *Reacții adverse dependente de doză*

În studiile clinice cu durata de 12 săptămâni care au comparat dozele de 37,5 mg, 75 mg și 150 mg pe zi de solriamfetol cu placebo, au fost asociate cu doza următoarele reacții adverse: cefalee, greață, scădere a apetitului alimentar, anxietate, diaree și xerostomie. Relațiile cu doza au fost în general similare la pacienții cu AOS și cei cu narcolepsie. Anumite evenimente, cum sunt anxietatea, insomnia, iritabilitatea și agitația, au fost observate frecvent la începutul tratamentului, dar au avut tendința de a se remite cu continuarea tratamentului. Dacă aceste simptome persistă sau se agravează, trebuie luate în considerare reducerea dozei sau încetarea tratamentului (vezi pct. 4.4).

##### *Încetarea tratamentului*

În studiile clinice cu durata de 12 săptămâni controlate cu placebo, 11 dintre cei 396 de pacienți (3%) cărora li s-a administrat solriamfetol au încetat tratamentul din cauza apariției unei reacții adverse, comparativ cu 1 din 226 pacienți (<1%) cărora li s-a administrat placebo. Reacțiile adverse care au dus la încetarea tratamentului la mai mult de un pacient tratat cu solriamfetol și cu o frecvență mai mare comparativ cu placebo au fost anxietate, palpitații și neliniște, toate acestea având o frecvență mai mică de 1%.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

#### **4.9 Supradozaj**

Nu au existat raportări de supradozaj cu solriamfetol în cadrul studiilor clinice.

La voluntarii sănătoși, au existat o reacție adversă de diskinezie tardivă ușoară și o reacție adversă de acatizie moderată, apărute la o doză mai mare decât cea terapeutică de 900 mg; simptomele s-au remis după încetarea tratamentului.

Nu există niciun antidot specific. În cazul supradozajului accidental, se recomandă tratament simptomatic și de susținere, iar pacienții trebuie atent monitorizați, la nevoie.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: psihoanaleptice, simpatomimetice cu acțiune centrală, codul ATC: N06BA14.

#### Mecanism de acțiune

Mecanismul (mecanismele) prin care solriamfetolul îmbunătățește starea de veghe la pacienții cu somnolență diurnă excesivă asociată narcolepsiei sau apneei obstructive de somn nu a(u) fost complet caracterizat(e). Cu toate acestea, este posibil ca eficacitatea acestuia să fie mediată prin intermediul activității de inhibitor selectiv al recaptării dopaminei și norepinefrinei (IRDN).

#### Efecte farmacodinamice

##### *Date in vitro*

În experimentele cu legare de radioliganzi, efectuate cu celule care exprimă receptori/transportori clonați de la om, solriamfetolul a demonstrat afinitate pentru transportorul dopaminei ( $K_i$  replicat = 6,3 și 14,2  $\mu\text{M}$ ) și transportorul norepinefrinei ( $K_i$  replicat = 3,7 și  $> 10$   $\mu\text{M}$ ), dar nicio afinitate apreciabilă pentru transportorul serotoninei. Solriamfetolul a inhibat recaptarea dopaminei ( $CI_{50}$  replicat = 2,9 și 6,4  $\mu\text{M}$ ) și norepinefrinei ( $CI_{50}$  = 4,4  $\mu\text{M}$ ), dar nu și a serotoninei de către aceste celule.

##### *Date in vivo la animale*

Într-o metodă experimentală prin autoradiografiere efectuată la șobolan, utilizând doze cu administrare parenterală care au determinat efecte certe de susținere a stării de veghe la șobolan, solriamfetolul a crescut concentrațiile individuale de dopamină în corpul striat și concentrațiile de norepinefrină în cortexul prefrontal și nu a evidențiat o legare apreciabilă de transportorul de dopamină și norepinefrină.

#### Eficacitate și siguranță clinică

##### *Narcolepsia*

Studiul 1, un studiu cu durata de 12 săptămâni, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, cu grupuri paralele, a evaluat eficacitatea solriamfetolului la pacienții adulți cu narcolepsie (cu sau fără cataplexie).

Pentru includerea în acest studiu, pacienții trebuiau să prezinte somnolență excesivă în timpul zilei (un scor pe Scala de somnolență Epworth [ESS] mai mare sau egal cu 10) și probleme de menținere a stării de veghe (latență medie a somnului mai mică sau egală cu 25 minute), documentate de media primelor 4 studii ale Testului de menținere a stării de veghe (MWT) de 40 minute la momentul inițial.

Indicatorii de eficacitate s-au modificat de la momentul inițial până în Săptămâna 12: capacitatea de menținere a stării de veghe, măsurată prin latența medie a somnului la MWT, somnolența diurnă excesivă măsurată prin ESS și îmbunătățirea stării clinice generale evaluată prin scala Impresiei clinice globale a pacientului privind schimbarea (PGIc). ESS este un indicator format din 8 elemente raportate de pacient referitor la probabilitatea de a adormi în cursul efectuării activităților obișnuite din

viața de zi cu zi. PGIc este o scală de 7 puncte, care variază de la „foarte mult îmbunătățită” până la „foarte mult înrăutățită” și care evaluează raportul pacientului despre schimbarea stării sale clinice.

Pacienții cu narcolepsie au fost caracterizați de tulburări ale stării de veghe și de somnolență diurnă excesivă, așa cum este indicat de scorurile privind latența medie a somnului conform MWT la momentul inițial și, respectiv, ESS (Tabelul 1). Majoritatea pacienților au utilizat anterior medicamente psihostimulante. Cataplexia a fost prezentă la aproximativ jumătate din totalul pacienților; caracteristicile demografice și de referință (la momentul inițial) au fost similare între pacienții cu cataplexie și cei fără cataplexie.

În acest studiu, pacienții cu narcolepsie au fost randomizați pentru a li se administra solriamfetol 75 mg, 150 mg sau 300 mg (de două ori doza zilnică maximă recomandată) sau placebo o dată pe zi. În Săptămâna 12, pacienții randomizați la doza de 150 mg au prezentat îmbunătățiri semnificative din punct de vedere statistic cu privire la MWT și ESS (criterii finale co-primare de evaluare), precum și la PGIc (criteriu final cheie secundar de evaluare), comparativ cu placebo. Pacienții randomizați pentru a primi 75 mg au prezentat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic cu privire la ESS, dar nu la MWT sau PGIc (Tabelul 1). Aceste efecte au fost dependente de doză, observate în Săptămâna 1 și menținută pe durata studiului (Figura 1). În general, la aceleași doze, s-a observat o magnitudine mai mică a efectului la pacienții cu grade mai severe de somnolență la momentul inițial, comparativ cu cei cu forme mai puțin severe. În Săptămâna 12, pacienții care au fost randomizați să primească 150 mg de solriamfetol au demonstrat îmbunătățiri susținute ale stării de veghe pe parcursul întregii zile, îmbunătățiri care au fost semnificative din punct de vedere statistic comparativ cu placebo pentru fiecare dintre studiile 5 MWT și care se mențineau timp de aproximativ 9 ore după administrarea dozei. S-au observat îmbunătățiri dependente de doză privind capacitatea de a desfășura activități zilnice, măsurate prin Chestionarul privind rezultatele funcționale referitoare la somn, versiunea scurtă (FOSQ-10). Dozele zilnice de peste 150 mg nu conferă o eficacitate crescută suficientă pentru a contrabalansa reacțiile adverse asociate cu doza.

Somnul de noapte, măsurat prin polisomnografie, nu a fost afectat de utilizarea de solriamfetol.

**Tabelul 1. Prezentare generală a rezultatelor privind eficacitatea în Săptămâna 12 la pacienții cu narcolepsie din Studiul 1**

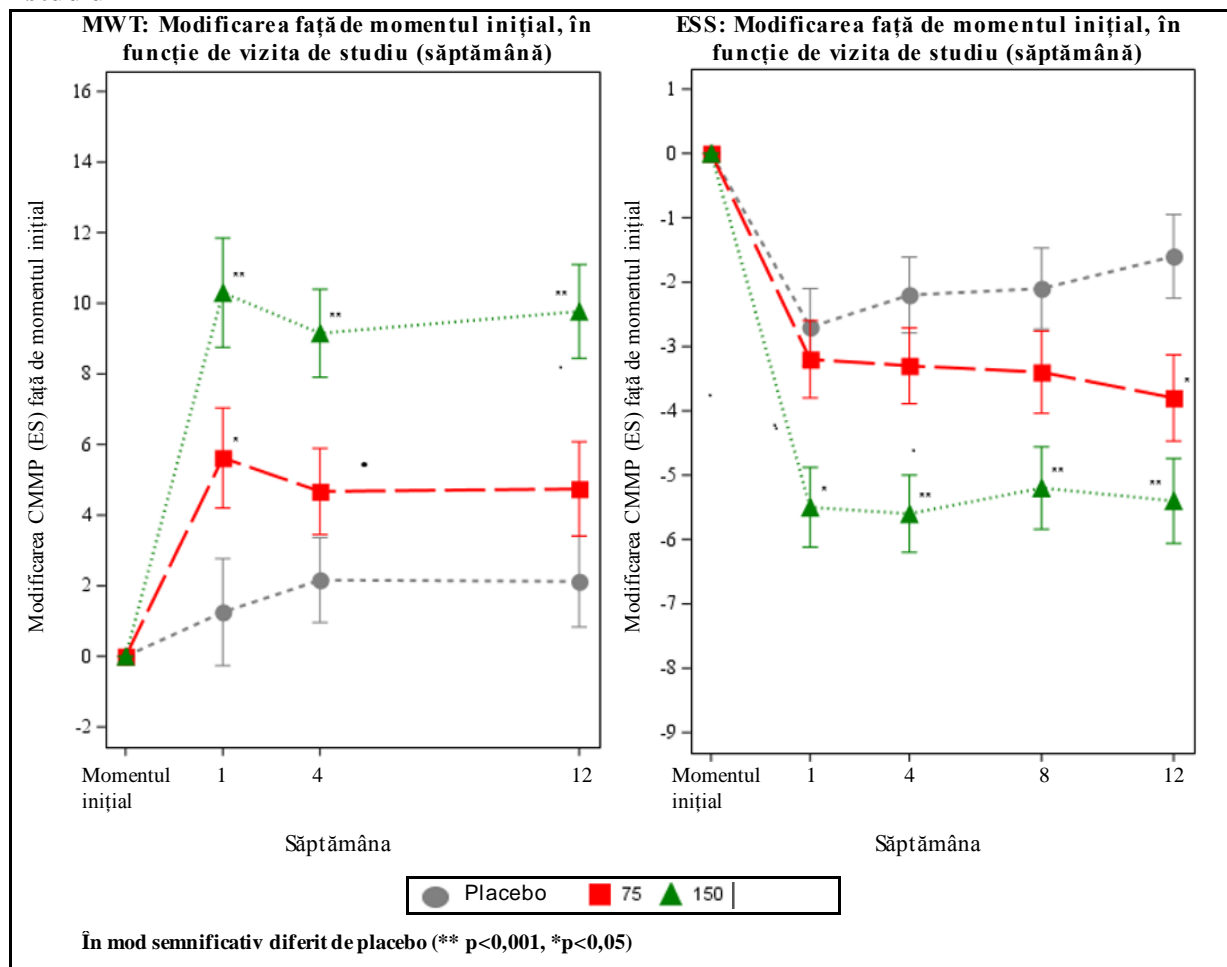
	Grupuri de tratament (N)	Scorul mediu la momentul inițial (AS)	Modificarea medie față de momentul inițial	Diferența față de placebo (IÎ 95%)	Valoare a P
<b>MWT (min)</b>	<i>Studiul 1</i>		<b>Media CMMP (ES)</b>		
	Placebo (58)	6,15 (5,68)	2,12 (1,29)	-	-
	Sunosi 75 mg (59)	7,50 (5,39)	4,74 (1,34)	2,62 (-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
<b>ESS</b>	<i>Studiul 1</i>		<b>Media CMMP (ES)</b>		
	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



	Grupuri de tratament (N)	Scorul mediu la momentul inițial (AS)	Modificarea medie față de momentul inițial	Diferența față de placebo (IÎ 95%)	Valoare a P
		Procent de pacienți cu ameliorare*		Diferența procentuală față de placebo (IÎ 95%)	Valoare a P
<b>PGIc</b>	<i>Studiul 1</i> Placebo (58) Sunosi 75 mg (59) Sunosi 150 mg (55)	39,7% 67,8% 78,2%	- 28,1 (10,8, 45,5) 38,5 (21,9, 55,2)	- 0,0023 <sup>†</sup> <0,0001	

AS = Abaterere standard; ES = Eroare standard; Media CMMP = Media conform metodei celor mai mici pătrate; Diferență față de placebo = Diferența mediei CMMP dintre schimbarea de la momentul inițial între medicamentul activ și placebo. În TONES 1, pacienților care au primit Sunosi li s-a administrat o doză de 150 mg în Săptămânile 1-4, urmată de o doză de 300 mg în Săptămânile 5-12. Rezultatele MWT sunt derivate din primele 4 studii MWT și o schimbare pozitivă față de valoarea inițială reprezintă îmbunătățirea timpului de latență a somnului. În cazul ESS, o modificare negativă față de valoarea inițială reprezintă îmbunătățirea somnolenței diurne excesive. \*Procentul de pacienți care și-au îmbunătățit PGIc îi include și pe cei care au raportat îmbunătățiri foarte mari, mari și minime; <sup>†</sup>Valoare p nominală.

**Figura 1: Criteriile finale co-primare de evaluare a eficacității la pacienții cu narcolepsie în studiul 1**



### AOS

Studiul 2, un studiu cu durata de 12 săptămâni, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, cu grupuri paralele, a evaluat eficacitatea solriamfetol la pacienții adulți cu AOS. Criteriul final co-primar de evaluare și criteriul final secundar cheie de evaluare din acest studiu au fost identice cu cele din studiul 1. Studiul 3 a fost un studiu cu durata de 6 săptămâni, cu eliminare randomizată, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, privind eficacitatea solriamfetolului la pacienții adulți cu AOS. Indicatorii de eficacitate în perioada de eliminare randomizată s-au modificat, de la începutul până la

sfârșitul perioadei de eliminare randomizată, în ceea ce privește MWT, ESS și înrăutățirea stării clinice generale evaluată de PGIC.

Pentru intrarea în ambele studii, pacienții trebuiau să prezinte o somnolență diurnă excesivă (scor ESS  $\geq 10$ ) și tulburări de menținere a stării de veghe (latență medie a somnului  $< 30$  minute, documentată de media primelor 4 studii MWT) la momentul inițial. Pacienții au fost eligibili dacă: 1) utilizau în momentul respectiv o terapie primară pentru AOS (la orice nivel de aderență); 2) au utilizat anterior o terapie primară timp de cel puțin o lună cu cel puțin o ajustare documentată a terapiei; sau 3) au suferit o intervenție chirurgicală în încercarea de a trata obstrucția subiacentă. Pacienții au fost încurajați să mențină terapia lor primară pentru AOS la același nivel de utilizare pe tot parcursul studiului. Pacienții au fost excluși pe baza utilizării terapiei lor primare numai dacă au refuzat să încerce o terapie primară, cum ar fi CPAP, un dispozitiv oral sau o intervenție chirurgicală pentru tratamentul obstrucției subiacente.

În Studiul 2, pacienții cu AOS au fost caracterizați de tulburări ale stării de veghe și somnolență excesivă în timpul zilei (EDS), așa cum este indicat de scorurile privind latența medie a somnului conform MWT la momentul inițial și, respectiv, ESS (Tabelul 2). Aproximativ 71% dintre pacienți au fost aderenți (de exemplu,  $\geq 4$  ore pe noapte în  $\geq 70\%$  din nopți); caracteristicile demografice și de referință (la momentul inițial) au fost similare între pacienți, indiferent de nivelul de aderență la terapia primară pentru AOS. La momentul inițial, terapia primară pentru AOS fusese utilizată de aproximativ 73% dintre pacienți; dintre aceștia, 92% utilizau presiunea pozitivă în căile respiratorii (PAP).

Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra solriamfetol 37,5 mg, 75 mg, 150 mg, 300 mg (de două ori doza zilnică maximă recomandată) sau placebo o dată pe zi. În Săptămâna 12, pacienții randomizați la brațele cu doze de 75 mg și 150 mg au prezentat îmbunătățiri semnificative din punct de vedere statistic cu privire la MWT și ESS (criterii finale co-primare de evaluare), precum și la PGIC (criteriu final cheie secundar de evaluare), comparativ cu placebo (Tabelul 2). Pacienții randomizați la solriamfetol 37,5 mg au prezentat îmbunătățiri semnificative din punct de vedere statistic cu privire la MWT și ESS. Aceste efecte au fost observate în Săptămâna 1, s-au menținut pe durata studiului și au fost dependente de doză (Figura 2). În Săptămâna 12, pacienții care au fost randomizați să primească 75 mg și 150 mg de Sunosi au demonstrat îmbunătățiri susținute ale stării de veghe pe parcursul întregii zile, îmbunătățiri care au fost semnificative din punct de vedere statistic comparativ cu placebo pentru fiecare dintre studiile 5 MWT și care se mențineau timp de aproximativ 9 ore după administrarea dozei. S-au observat îmbunătățiri dependente de doză privind capacitatea de a desfășura activități zilnice, măsurate prin FOSQ-10. Dozele zilnice de peste 150 mg nu conferă o eficacitate crescută suficientă pentru a contrabalansa reacțiile adverse asociate cu doza.

Somnul nocturn, măsurat prin polisomnografie, nu a fost afectat de administrarea solriamfetolului în Studiul 2. Nu s-au observat modificări semnificative din punct de vedere clinic ale utilizării de către pacient a terapiei primare pentru AOS în perioada de studiu de 12 săptămâni în niciun grup de tratament. Nivelul de aderență/neaderență la terapia primară pentru AOS nu a sugerat dovezi ale eficacității diferențiale.

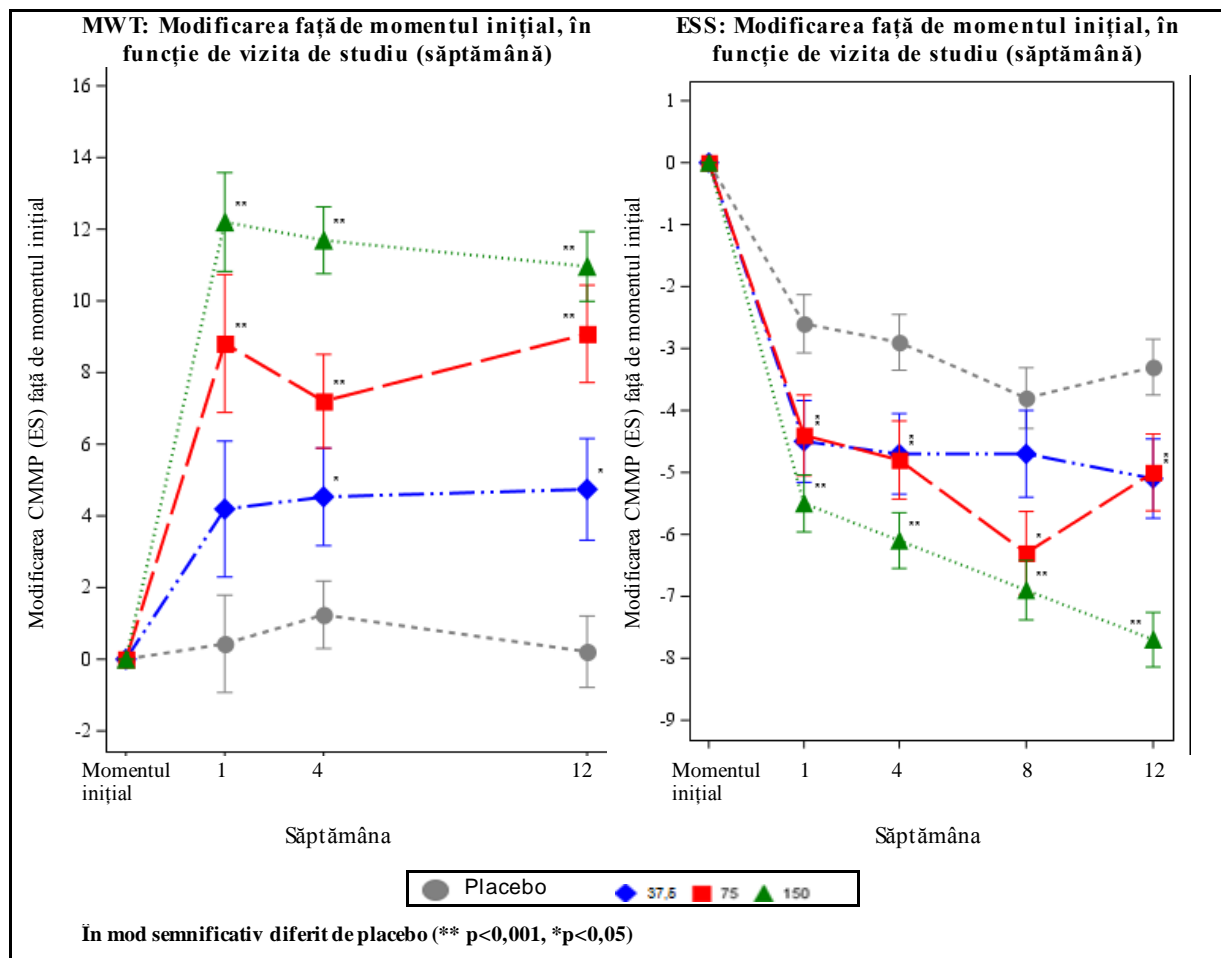
În Studiul 3, caracteristicile demografice și ale bolii la momentul inițial au fost similare cu populația din studiul Studiul 2. Doza inițială a fost de 75 mg o dată pe zi și a putut fi titrată crescător, la nivel de o doză, la intervale nu mai mici de 3 zile, în funcție de eficacitate și tolerabilitate, până la 150 mg sau 300 mg. Pacienților li s-au putut administra, de asemenea, doze titrate descrescător până la 75 mg sau 150 mg. Modelul de dozare a indicat faptul că la majoritatea subiecților s-au administrat doze titrate crescător până la 150 mg (32%) și 300 mg (54%). Pentru pacienții tratați cu solriamfetol îmbunătățirile s-au menținut, în timp ce pentru pacienții tratați cu placebo situația s-a înrăutățit (diferența mediei CMMP de 11,2 minute pe MWT și de -4,6 pe ESS, ambele  $p < 0,0001$ ) în timpul perioadei de eliminare randomizată după 4 săptămâni de tratament în regim deschis. Un număr inferior de pacienți tratați cu solriamfetol a raportat înrăutățire privind PGIC (diferență procentuală de -30%,  $p = 0,0005$ ).

**Tabelul 2. Prezentare generală a rezultatelor privind eficacitatea în Săptămâna 12 la pacienții cu AOS în Studiul 2**

	Grup de tratament (N)	Scorul mediu la momentul inițial (AS)	Modificarea medie față de momentul inițial	Diferența față de placebo (ÎI 95%)	Valoare a P
<b>MWT (min)</b>	Placebo (114)	12,58 (7,14)	<b>Media CMMP (ES)</b> 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>	Placebo (114)	15,6 (3,32)	<b>Media CMMP (ES)</b> -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>Procent de pacienți cu ameliorare*</b>	<b>Diferența procentuală față de placebo (ÎI 95%)</b>	<b>Valoare a P</b>	
<b>PGIc</b>	Placebo	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	

AS = Abateri standard; ES = Eroare standard; Media CMMP = Media conform metodei celor mai mici pătrate; Diferență față de placebo = Diferența mediei CMMP în ceea ce privește schimbarea de la momentul inițial între medicamentul activ și placebo. Rezultatele MWT sunt derivate din primele 4 studii MWT și o schimbare pozitivă față de valoarea inițială reprezintă îmbunătățirea timpului de latență a somnului. În cazul ESS, o modificare negativă față de valoarea inițială reprezintă îmbunătățirea somnolenței diurne excesive. Procentul de pacienți care și-au îmbunătățit PGIc îi include și pe cei care au raportat îmbunătățiri foarte mari, mari și minime.

**Figura 2: Criteriile finale co-primare de evaluare a eficacității la pacienții cu AOS în studiul 2**



### Eficacitatea pe termen lung în narcolepsie și AOS

Studiul 4 a fost un studiu pe termen lung privind siguranța și menținerea eficacității pe o perioadă de până la un an de tratament cu solriamfetol, inclusiv o perioadă de 2 săptămâni de eliminare randomizată, controlată cu placebo, după cel puțin 6 luni de tratament cu solriamfetol, la pacienții adulți cu narcolepsie sau AOS care au finalizat un studiu anterior.

Indicatorii de eficacitate în perioada de eliminare randomizată s-au modificat, de la începutul până la sfârșitul perioadei de eliminare randomizată, în ceea ce privește ESS și înrăutățirea stării clinice generale evaluată de PGIC. Inițierea și titrarea dozei au fost identice cu studiul 3.

Pentru pacienții tratați cu solriamfetol îmbunătățirile s-au menținut, în timp ce pentru pacienții tratați cu placebo situația s-a înrăutățit (diferența mediei CMMP de -3,7 pe ESS,  $p < 0,0001$ ) în timpul perioadei de eliminare randomizată după cel puțin 6 luni de tratament în regim deschis. Puțini pacienți tratați cu solriamfetol au raportat înrăutățire privind PGIC (diferență procentuală de -36,2%,  $p = 0,0001$ ). Aceste rezultate demonstrează menținerea pe termen lung a eficacității cu tratamentul continuat cu solriamfetol, cât și o inversare a beneficiului tratamentului după încetarea acestuia.

Pentru pacienții care au utilizat o terapie primară pentru AOS la începutul studiului, administrarea terapiei primare pentru AOS nu s-a modificat pe parcursul studiului pe termen lung.

### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Sunosi la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și sub 18 ani în tratamentul simptomatic al somnolenței diurne excesive în narcolepsie (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Biodisponibilitatea orală a solriamfetolului este de aproximativ 95% cu concentrații plasmatiche maxime apărute la un  $T_{max}$  median de 2 ore (în intervalul de 1,25 până la 3 ore) în condiții de repaus alimentar.

Ingestia de solriamfetol cu o masă hiperlipidică a determinat modificări minime ale  $C_{max}$  și ASC; cu toate acestea, o întârziere de aproximativ 1 oră a fost observată în  $T_{max}$ . Rezultatele evidențiază faptul că solriamfetolul poate fi administrat indiferent de aportul de alimente.

### Distribuție

Volumul aparent de distribuție a solriamfetolului este de aproximativ 198,7 l, ceea ce indică o distribuție tisulară extinsă dincolo de compartimentul vascular. Legarea de proteinele plasmatiche a variat de la 13,3% la 19,4% în intervalul de concentrații de solriamfetol de 0,059 până la 10,1  $\mu\text{g/ml}$  în plasma umană. Raportul mediu al concentrației sânge-plasmă a fost cuprins între 1,16 și 1,29, sugerând un grad redus de legare a solriamfetolului de celulele sanguine.

### Metabolizare

Solriamfetolul este minim metabolizat la om.

### *Interacțiuni*

Cu excepția inhibării slabe a CYP2D6 ( $IC_{50}$  de 360  $\mu\text{M}$ ), solriamfetolul nu este un substrat sau un inhibitor al niciuneia dintre enzimele CYP majore și nu este un inductor pentru enzimele CYP1A2, 2B6, 3A4 sau UGT1A1 la concentrații clinice semnificative. Solriamfetolul nu pare a fi un substrat sau un inhibitor al transportatorilor de membrană pentru glicoproteina P (P-gp), proteina de rezistență în cancerul mamar (BCRP), polipeptida transportatoare a anionilor organici (OATP1B1, OATP1B3), transportorul anionilor organici (OAT1 sau OAT3). Solriamfetolul este în principal excretat nemodificat în urină și este un substrat cu afinitate scăzută al mai multor transportatori de substanțe active cationice renale, fără afinitate puternică pentru niciun transportator individual testat (transportorul cationilor organici (OCT2), transportorul mai multor medicamente și proteine de extruzie a toxinelor (MATE1), transportorul cationilor organici/carnitinei (OCTN1 și OCTN2)). Solriamfetolul nu este un inhibitor al transportatorilor renali OCT1, MATE2-K, OCTN1 sau OCTN2, dar este un inhibitor slab al OCT2 ( $IC_{50}$  de 146  $\mu\text{M}$ ) și MATE1 ( $IC_{50}$  de 211  $\mu\text{M}$ ). Luate împreună, aceste rezultate arată că interacțiunile farmacocinetice relevante clinic ale medicamentelor nu sunt de așteptat să se producă la pacienții cărora li se administrează solriamfetolul.

### Eliminare

Timpul aparent mediu de înjumătățire prin eliminare al solriamfetolului este de aproximativ 7,1 ore, iar clearance-ul total aparent al solriamfetolului este de aproximativ 19,5 l/oră. Clearance-ul renal pentru solriamfetol este de aproximativ 18,2 l/oră.

Într-un studiu privind echilibrul de masă la om, aproximativ 95% din doză a fost recuperată în urină sub formă de solriamfetol nemetabolizat și 1% sau mai puțin din doză a fost recuperată ca metabolit inactiv minor N-acetil solriamfetol. Clearance-ul renal a reprezentat majoritatea clearance-ului total aparent și a depășit clearance-ul creatininei de aproximativ 3 ori, indicând faptul că secreția tubulară activă a medicamentului de bază este probabil calea majoră de eliminare.

## Liniaritate/Non-liniaritate

Solriamfetolul prezintă o farmacocinetică în intervalul de doze clinice. Starea de echilibru este atinsă în 3 zile și este de așteptat ca administrarea a 150 mg o dată pe zi să determine o acumulare minimă de solriamfetol (de 1,06 ori expunerea la doză unică).

## Grupe speciale de pacienți

### *Insuficiență renală*

Comparativ cu subiecții cu funcție renală normală (rata filtrării glomerulare estimate (RFGe)  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ASC a solriamfetolului a fost mai mare de aproximativ 1,5 ori, 2,3 ori și 4,4 ori și  $t_{1/2}$  a crescut de aproximativ 1,2 ori, 1,9 ori și 3,9 ori la pacienții cu insuficiență renală ușoară (RFGe 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), moderată (RFGe 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) și, respectiv, severă (RFGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). În general, valoarea medie  $C_{max}$  și valoarea mediană  $T_{max}$  nu au fost afectate de insuficiența renală.

Comparativ cu subiecții cu funcție renală normală (RFGe  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ASC a solriamfetolului a fost mai mare de aproximativ 6,2 ori și respectiv 4,6 ori la pacienții cu boală renală în stadiul terminal fără hemodializă și la pacienții cu boală renală în stadiul terminal supuși hemodializei, iar  $t_{1/2}$  a crescut de aproximativ 13 ori. Solriamfetolul nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu boală renală în stadiul terminal. La pacienții cu boală renală în stadiul terminal, o medie de 21% de solriamfetol a fost eliminată prin hemodializă.

### *Vârstă, sex, rasă*

Analiza farmacocinetică a populației a indicat că covariabilele intrinseci de vârstă, sex și rasă nu au efecte relevante din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii solriamfetolului.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind genotoxicitatea și fertilitatea la bărbați și femei.

Au fost efectuate studii de toxicitate cu doze repetate, cu aplicare orală zilnică, la șoarece (durată de 3 luni, concentrația fără reacții adverse observate (NOAEL) 17 mg/kg și zi), șobolan (durată de 6 luni cu o perioadă de recuperare de 3 luni, NOAEL nedeterminată, concentrația cu cele mai reduse reacții adverse observate (LOAEL) 29 mg/kg și zi) și câine (durată de 12 luni cu o perioadă de recuperare de 3 luni, NOAEL nedeterminată, LOAEL 8 mg/kg și zi). Factorii de siguranță pentru solriamfetol pe baza ASC derivate din aceste studii (pe baza comparației cu ASC clinică la doza maximă recomandată la om de 150 mg/zi) au fost de < 1 la șoarece (pe baza NOAEL) și < 2 la șobolan și câine (pe baza LOAEL), în principal pe seama efectelor farmacologice exagerate ale solriamfetolului asupra activității SNC.

Au fost efectuate studii de carcinogenitate pe termen lung la șoareci tratați cu solriamfetol administrat pe cale orală în doze de 20, 65 și 200 mg/kg și zi, timp de până la 104 săptămâni, și la șobolani tratați cu solriamfetol administrat pe cale orală în doze de 35, 80 și 200 mg/kg și zi, timp de până la 101 săptămâni. Solriamfetolul nu a crescut incidența manifestărilor neoplazice în aceste studii de carcinogenitate pe durata întregii vieți. Marjele de siguranță bazate pe ASC la doze mari până la doza maximă recomandată la om (DMRO, 150 mg/zi) au fost de aproximativ 7,8 la șoarece și de aproximativ 20,7 la șobolan. Având în vedere absența genotoxicității și absența incidenței tumorilor în ambele studii de carcinogenitate, se poate concluziona că solriamfetolul nu prezintă risc carcinogen la om. Comparativ cu grupul-martor, rata de supraviețuire a fost redusă la șoarecii (masculi) tratați cu solriamfetol, maximal la doza de 65 mg/kg și zi (marjă de siguranță bazată pe ASC în raport cu DMRO de aproximativ 2,9), dar nu și la șobolani tratați cu solriamfetol.

## Dezvoltarea embriofetală

Efectele posibile asupra dezvoltării embriofetale au fost investigate la femele gestante de șobolan și iepure. Toxicitatea embriofetală (creșterea avorturilor postimplantare la șobolan, creșterea incidenței anomaliilor scheletice, care au inclus alinierea incorectă a segmentelor sternului la șobolan și iepure, rotația și îndoirea oaselor membrilor posteriori la șobolan și greutatea fetale scăzute la ambele specii și situs inversus la șobolan) a fost evidentă numai în prezența toxicității materne (greutăți fetale scăzute). Nu se poate stabili dacă embriotoxicitatea a constituit o consecință a toxicității materne sau un efect direct al solriamfetolului. Într-un studiu privind distribuția la femele gestante de șobolan, 14C-solriamfetolul a fost detectat în membrana fetală (în cantități de aproximativ două ori mai mari decât în sânge), în placentă și în fătul întreg (în cantități aproximativ similare cu concentrația sanguină) și, prin urmare, nu poate fi exclus un efect toxic direct asupra fătului. La șobolani, marjele de expunere la NOAEL materne și aferente stadiului de dezvoltare se situează sub valorile de expunere la om (0,6-0,7 pe baza ASC) la DMRO, în timp ce la iepuri, marjele de expunere la NOAEL materne și aferente stadiului de dezvoltare sunt < 6 (pe baza suprafeței corporale în mg/m<sup>2</sup>).

## Dezvoltare prenatală și postnatală

La șobolani, în timpul gestației și alăptării, valorile de expunere de peste 0,6-0,7 ori valorile de expunere (ASC) aferente DMRO la om au determinat toxicitate maternă și efecte adverse asupra creșterii și dezvoltării la descendenți. La valori de expunere (ASC) de 8 până la 12 ori valorile de expunere (ASC) aferente DMRO la om, nu au fost observate efecte de lungă durată asupra învățării și memoriei, însă indicii de împerechere și gestație ai descendenților au fost scăzuți.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului

Hidroxipropilceluloză  
Stearat de magneziu

#### Filmul comprimatului

Alcool polivinilic  
Macrogol  
Talc  
Dioxid de titan (E 171)  
Oxid galben de fer (E 172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani  
Flacoane după prima deschidere: 120 zile

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Blistere: Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Flacoane: După deschidere, se va utiliza în interval de 4 luni. A se ține recipientul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blister din PVC/PCTFE/aluminiu.

Fiecare ambalaj conține 7, 28 sau 56 comprimate filmate.

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) cu un capac din polipropilenă (PP) securizat pentru copii, cu gel de siliciu desicant integrat. Fiecare flacon conține 30 sau 100 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale la eliminare.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

16 ianuarie 2020

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

16 ianuarie 2020

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.