

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Sunosi 75 mg filmom obalené tablety
Sunosi 150 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Sunosi 75 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje solriamfetólium-chlorid, čo zodpovedá 75 mg solriamfetolu.

Sunosi 150 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje solriamfetólium-chlorid, čo zodpovedá 150 mg solriamfetolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Sunosi 75 mg filmom obalené tablety

Žltá až tmavožltá, podlhovastá tableta, 7,6 mm x 4,4 mm, s potlačou "75" na jednej strane a deliacou ryhou na druhej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Sunosi 150 mg filmom obalené tablety

Žltá podlhovastá tableta, 9,5 mm x 5,6 mm, s potlačou "150" na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Sunosi je indikovaný dospelým pacientom s narkolepsiou (s kataplexiou alebo bez kataplexie) na zlepšenie bdlosti a zmiernenie nadmernej ospalosti počas dňa.

Sunosi je indikovaný dospelým pacientom s obštrukčným spánkovým apnoe (*obstructive sleep apnoea*, OSA) na zlepšenie bdlosti a zmiernenie nadmernej ospalosti (*excessive daytime sleepiness*, EDS) počas dňa, u ktorých EDS nebola uspokojivo liečená primárnou liečbou OSA, napr. sústavným pozitívnym tlakom v dýchacích cestách (*continuous positive airway pressure*, CPAP).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka so skúsenosťami s liečbou narkolepsie alebo OSA.

Sunosi nie je určený na liečbu základnej obštrukcie dýchacích ciest u pacientov s OSA. U týchto pacientov sa má pokračovať v primárnej terapii OSA.

Krvný tlak a srdcová frekvencia sa majú zhodnotiť pred začatím liečby solriamfetolom a počas liečby sa majú pravidelne sledovať, najmä po zvýšení dávky. Pred začatím liečby solriamfetolom má byť existujúca hypertenzia kontrolovaná a pri liečbe pacientov s vyšším rizikom závažných nežiaducich kardiovaskulárnych príhod (*major adverse cardiovascular event*, MACE), najmä pacientov s existujúcou hypertenziou a pacientov s diagnostikovanými kardiovaskulárnymi alebo mozgovocievnyimi ochoreniami a starších osôb, je potrebná opatrnosť.

Potreba pokračovania liečby solriamfetolom sa má pravidelne prehodnocovať. Ak sa u pacienta vyskytne vzostup krvného tlaku alebo srdcovej frekvencie, ktoré nie je možné zvládnuť znížením dávky solriamfetolu alebo primeranou medikamentóznou liečbou, má sa zväziť ukončenie liečby solriamfetolom. Pri súbežnom podávaní liekov, ktoré zvyšujú krvný tlak alebo srdcovú frekvenciu, je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.5).

Dávkovanie

Narkolepsia

Odporúčaná úvodná dávka je 75 mg jedenkrát denne po prebudení. Ak je to klinicky indikované, u pacientov so závažnejšími stupňami ospalosti sa môže zväziť úvodná dávka 150 mg. V závislosti od klinickej odpovede sa môže dávka zdvojením dávky v intervaloch aspoň 3 dni titrovať na vyššiu hladinu, s odporúčanou maximálnou dennou dávkou 150 mg jedenkrát denne.

OSA

Odporúčaná úvodná dávka je 37,5 mg jedenkrát denne po prebudení. V závislosti od klinickej odpovede sa môže zdvojením dávky v intervaloch aspoň 3 dni titrovať na vyššiu hladinu, s odporúčanou maximálnou dennou dávkou 150 mg jedenkrát denne.

Sunosi sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Je potrebné vyhnúť sa užitiu Sunosi v čase kratšom ako 9 hodín pred spaním, pretože to môže ovplyvniť nočný spánok.

Dlhodobé použitie

U pacientov, ktorí majú predpísaný solriamfetol, sa majú počas dlhodobej liečby pravidelne hodnotiť potreba pokračovania liečby a primeraná dávka.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby (> 65 rokov)

O použití u starších osôb je obmedzené množstvo údajov. V tejto populácii je na zváženie použitie nižšej dávky a častejšie sledovanie (pozri časť 4.4). Solriamfetol sa prednostne eliminuje obličkami a keďže u starších pacientov je pravdepodobnejšie zhoršenie funkcie obličiek, u týchto pacientov môže byť potrebná úprava dávkovania podľa klírensu kreatinínu.

Porucha funkcie obličiek

Mierna porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu 60 – 89 ml/min): nevyžaduje sa úprava dávky.

Stredne ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 – 59 ml/min): Odporúčaná úvodná dávka je 37,5 mg jedenkrát denne. Dávku je možné po 5 dňoch zvýšiť na najviac 75 mg jedenkrát denne.

Ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15 – 29 ml/min): Odporúčaná dávka je 37,5 mg jedenkrát denne.

Konečné štádium ochorenia obličiek (*end-stage renal disease*, ESRD) (klírens kreatinínu < 15 ml/min): Použitie solriamfetolu sa u pacientov s konečným štádiom ochorenia obličiek neodporúča.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Sunosi u detí a dospievajúcich (vo veku < 18 rokov) neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Sunosi je na perorálne použitie.

Podanie dávky 37,5 mg sa môže dosiahnuť rozpolením 75 mg tablety pozdĺž deliacej ryhy.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Infarkt myokardu v posledných rokoch, nestabilná angina pectoris, nekontrolovaná hypertenzia, závažné srdcové arytmie a iné závažné srdcové poruchy.
- Súbežné použitie inhibítorov monoaminoxidázy (*monoamine oxidase inhibitors*, MAOI) alebo použitie v čase kratšom ako 14 dní po ukončení liečby MAOI (pozri časť 4.5)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Psychické príznaky

Solriamfetol sa nehodnotil u pacientov s prebiehajúcou psychózou alebo s bipolárnymi poruchami, ani s týmito ochoreniami v anamnéze. Pri liečbe takýchto pacientov je potrebná opatrnosť s ohľadom na psychické nežiaduce reakcie, kvôli ktorým môžu exacerbovať príznaky psychických porúch (napr. manické epizódy).

U pacientov liečených solriamfetolom sa majú starostlivo sledovať nežiaduce reakcie ako sú úzkosť, nespavosť a podráždenosť. Tieto nežiaduce reakcie sa bežne pozorovali počas úvodnej liečby, ale s pokračovaním liečby mali sklon ustúpiť. Ak tieto príznaky pretrvávajú alebo sa zhoršujú, má sa zvážiť zníženie dávky alebo ukončenie liečby.

Krvný tlak a srdcová frekvencia

Analýzy údajov z klinických skúšaní ukázali, že liečba solriamfetolom zvyšuje systolický krvný tlak, diastolický krvný tlak a srdcovú frekvenciu v závislosti na dávke.

Epidemiologické údaje ukazujú, že chronické zvýšenie krvného tlaku zvyšuje riziko závažných nežiaducich kardiovaskulárnych príhod (MACE), vrátane mŕtvice, infarktu myokardu a kardiovaskulárneho úmrtia. Miera zvýšenia absolútneho rizika závisí na zvýšení krvného tlaku a základného rizika MACE liečenej populácie. U mnohých pacientov s narkolepsiou a OSA sa vyskytujú viaceré rizikové faktory MACE, vrátane hypertenzie, diabetu, hyperlipidémie a vysokého indexu telesnej hmotnosti (*body mass index*, BMI).

Použitie u pacientov s nestabilným kardiovaskulárnym ochorením, závažnými srdcovými arytmiami a inými závažnými srdcovými poruchami je kontraindikované (pozri časť 4.3).

U pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek môže byť vyššie riziko vzostupu krvného tlaku a srdcovej frekvencie z dôvodu predĺženia polčasu solriamfetolu.

Abúzy

Sunosi sa hodnotil v štúdiu potenciálu zneužitia u ľudí a preukázal sa jeho nízky potenciál na zneužitie. Výsledky z tejto klinickej štúdie ukázali, že pri solriamfetole bolo skóre obluby lieku (*Drug Liking score*) vyššie ako u placebo, ale vo všeobecnosti podobné alebo nižšie ako pri fentermíne (slabý stimulant). Pri liečbe pacientov s anamnézou zneužívania stimulantu (napr. metylfenidátu, amfetamínu) alebo alkoholu je potrebná opatrnosť a u týchto pacientov je potrebné sledovať prejavy nesprávneho používania alebo zneužívania solriamfetolu.

Glaukóm uzatvoreného uhla

U pacientov, ktorí užívajú solriamfetol sa môže vyskytnúť mydriáza. Odporúča sa opatrnosť u pacientov so zvýšeným vnútroočným tlakom alebo s rizikom glaukómu uzatvoreného uhla.

Ženy vo fertílno m veku alebo ich partneri

Ženy vo fertílno m veku alebo ich partneri musia používať počas užívania solriamfetolu účinnú metódu antikoncepcie (pozri časť 4.6).

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie (pozri časť 5.2).

Solriamfetol sa nesmie podávať súbežne s MAOI alebo počas 14 dní po ukončení liečby MAOI, pretože sa môže zvýšiť riziko hypertenznej reakcie (pozri časť 4.3).

Pri súbežnom použití liekov, ktoré zvyšujú krvný tlak a srdcovú frekvenciu je potrebné zachovať opatrnosť (pozri časť 4.4.).

Lieky zvyšujúce hladiny dopamínu alebo sa priamo viažu na dopamínové receptory môžu spôsobiť farmakodynamickú interakciu so solriamfetolom. Pri súbežnom použití takých liekov je potrebné zachovať opatrnosť.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití solriamfetolu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Sunosi sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertílno m veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa solriamfetol vylučuje do ľudského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie solriamfetolu do mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu Sunosi sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Účinok solriamfetolu u ľudí je neznámy. Štúdie na zvieratách nepoukazujú na priamy alebo nepriamy škodlivý účinok z hľadiska fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

U pacientov, ktorí užívajú stabilné dávky solriamfetolu, sa očakáva malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá. Po podaní solriamfetolu sa môže vyskytnúť závrat a porucha pozornosti (pozri časť 4.8).

Pacientov so zmenenou úrovňou ospalosti užívajúcich solriamfetol je potrebné poučiť, že hladiny ich bdelosti sa nemusia upraviť k normálu. U pacientov s nadmernou ospalosťou počas dňa, vrátane tých užívajúcich solriamfetol, je potrebné často prehodnocovať úroveň ich ospalosti a ak je to potrebné, odporučiť im, aby sa vyhli vedeniu motorového vozidla alebo iným prípadne nebezpečným aktivitám, najmä na začiatku liečby alebo po zmene dávky.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli bolesť hlavy (11,1 %), nauzea (6,6 %) a znížená chuť do jedla (6,8 %).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Frekvencia nežiaducich reakcií je definovaná použitím nasledujúcej konvencie MedDRA: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie	Frekvencia
Poruchy metabolizmu a výživy	Znížená chuť do jedla	Časté
Psychické poruchy	Uzkosť	Časté
	Nespavosť	Časté
	Podráždenie	Časté
	Bruxizmus	Časté
	Agitácia	Menej časté
	Nepokoj	Menej časté
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Veľmi časté
	Závrat	Časté
	Porucha pozornosti	Menej časté
	Tremor	Menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Palpitácie	Časté
	Tachykardia	Menej časté
Poruchy ciev	Hypertenzia	Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ	Časté
	Dyspnoe	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea	Časté
	Hnačka	Časté
	Sucho v ústach	Časté
	Bolesť brucha	Časté
	Zápcha	Časté
	Vracanie	Časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Hyperhidróza	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pocit nervozity	Časté
	Nepríjemný pocit na hrudníku	Časté
	Bolesť na hrudníku	Menej časté
	Smäd	Menej časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšená srdcová frekvencia	Menej časté
	Zvýšený krvný tlak	Časté
	Znížená telesná hmotnosť	Menej časté

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Začiatok liečby

Väčšina najčastejšie hlásených nežiaducich reakcií sa vyskytla v priebehu prvých 2 týždňov od začatia liečby a u väčšiny pacientov ustúpila, s mediánom trvaní menej ako 2 týždne.

Nežiaduce reakcie závislé na dávke

V 12-týždňovom klinickom skúšaní, v ktorom sa porovnávali dávky 37,5 mg, 75 mg a 150 mg/deň solriamfetolu a placebo boli nasledovné nežiaduce reakcie závislé na dávke: bolesť hlavy, nauzea, znížená chuť do jedla, úzkosť, hnačka a sucho v ústach. Súvislosť s dávkou bola celkovo podobná u pacientov s OSA a s narkolepsiou. Určité udalosti, napr. úzkosť, nespavosť, podráždenosť a agitácia sa častejšie pozorovali počas začiatku liečby, ale pri pokračovaní liečby mali ustupujúcu tendenciu. Ak tieto príznaky pretrvávajú alebo sa zhoršujú, je potrebné zvážiť zníženie dávky alebo ukončenie liečby (pozri časť 4.4).

Ukončenie liečby

V 12-týždňovom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní bola u 11 z 396 pacientov (3 %), ktorí dostávali solriamfetol, liečba ukončená kvôli nežiaducej reakcii, v porovnaní s 1 z 226 pacientov (< 1 %), ktorí dostávali placebo. Nežiaducimi reakciami, ktoré viedli k ukončeniu liečby a vyskytli sa u viac ako u jedného pacienta liečeného solriamfetolom a vo vyššej miere ako u placebo, boli úzkosť, palpácie a nepokoj, pričom všetky sa vyskytli s frekvenciou menšou než 1 %.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Z klinických štúdií neboli žiadne hlásenia o predávkovaní solriamfetolom.

U zdravých dobrovoľníkov bola zaznamenaná jedna nežiaduca reakcia- mierna tardívna dyskinéza a jedna nežiaduca reakcia - stredne závažná akatázia, ktoré sa vyskytli pri supratherapeutickej dávke 900 mg; príznaky odozneli po ukončení liečby.

Neexistuje žiadne špecifické antidotum. V prípade predávkovania z nepozornosti sa má poskytnúť symptomatická a podporná zdravotná starostlivosť a pacienti majú byť starostlivo a primerane sledovaní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psychoanaleptiká, centrálné pôsobiace sympatomimetiká, ATC kód: N06BA14

Mechanizmus účinku

Mechanizmus/mechanizmy účinku solriamfetolu na zlepšenie bdlosti u pacientov s nadmernou ospalosťou počas dňa spojenou s narkolepsiou alebo obštrukčným spánkovým apnoe nebol úplne objasnený. Jeho účinnosť môže byť však mediovaná cez jeho aktivitu spätného vychytávania dopamínu a norepinefrínu (*selective dopamine and norepinephrine reuptake inhibitor, DNRI*).

Farmakodynamické účinky

Údaje *in vitro*

V pokusoch s väzbou rádioligandu na bunky exprimujúce klonované ľudské receptory/transportéry vykazoval solriamfetol afinitu k dopamínovému transportéru (replikát $K_i = 6,3$ a $14,2 \mu\text{M}$) a k norepinefrinovému transportéru (replikát $K_i = 3,7$ a $> 10 \mu\text{M}$), ale žiadnu významnú afinitu k serotonínovému transportéru. Solriamfetol v týchto bunkách inhiboval spätné vychytávanie dopamínu (replikát $\text{IC}_{50} = 2,9$ a $6,4 \mu\text{M}$) a norepinefrínu ($\text{IC}_{50} = 4,4 \mu\text{M}$), ale nie serotonínu.

Údaje *in vivo* z pokusov na zvieratách

Pri parenterálnom podávaní u potkanov, ktoré spôsobovalo jasný účinok v zlepšení bdlosti, solriamfetol u jednotlivcov zvyšoval hladiny dopamínu v striáte a hladiny norepinefrínu v prefrontálnom kortexe, ale v autorádiografickom pokuse nevykazoval významnú väzbu na norepinefrínový transportér.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Narkolepsia

Štúdia 1, 12-týždňová randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia s paralelnými skupinami hodnotila účinnosť solriamfetolu u dospelých pacientov s narkolepsiou (s kataplexiou alebo bez kataplexie).

Pre vstup do tejto štúdie museli byť u pacientov prítomné nadmerná ospalosť počas dňa (skóre Epworthovej škály ospalosti [*Epworth Sleepiness Scale*, ESS] väčšie alebo rovné 10) a problém s udržaním bdlosti (priemerná latencia spánku menej ako 25 minút), ako bolo zdokumentované priemerom východiskových hodnôt prvých 4 skúšaní v 40-minútovom teste na udržanie bdlosti (*Maintenance of Wakefulness Test*, MWT).

Meradlom účinnosti bola zmena v týždni 12 od východiskovej hodnoty v: schopnosti zostať bdelý meranej pomocou priemernej latencie spánku v MWT, nadmernej ospalosti počas dňa meranej pomocou ESS a zlepšení celkovej klinickej kondície meranej pomocou škály Celkový dojem pacienta zo zmeny (*Patient Global Impression of Change*, PGIC). ESS je 8-položková škála, pri ktorej pacient hlási pravdepodobnosť zaspatia pri bežných denných aktivitách. PGIC je 7-bodová škála s rozsahom od „veľmi zlepšený“ po „veľmi zhoršený“, v ktorej pacienti hodnotia zmenu v ich klinickom stave.

Pacienti s narkolepsiou boli charakterizovaní zhoršenou bdlosťou a nadmernou ospalosťou počas dňa, ako sa preukázalo podľa východiskovej priemernej latencie spánku v MWT a skóre ESS, v tomto poradí (tabuľka 1). Väčšina pacientov predtým užívala psychostimulanty. Kataplexia bola prítomná u približne polovice všetkých pacientov; demografické a východiskové charakteristiky boli podobné u pacientov s kataplexiou a bez kataplexie.

Pacienti s narkolepsiou boli v tejto štúdii randomizovaní buď na užívanie solriamfetolu 75 mg, 150 mg alebo 300 mg (dvojnásobok maximálnej dennej odporúčanej dávky) alebo placebo jedenkrát denne. V týždni 12 sa u pacientov randomizovaných na užívanie dávky 150 mg v porovnaní s placebom prejavili štatisticky významné zlepšenia v MWT a ESS (spoločných primárnych cieľových ukazovateľoch), ako aj v PGIC (kľúčovom sekundárnom cieľovom ukazovateli). U pacientov randomizovaných na užívanie 75 mg sa prejavili štatisticky významné zlepšenie v ESS, ale nie v MWT ani PGIC (tabuľka 1). Tieto účinky boli závislé na dávke, čo sa pozorovalo v týždni 1 a pretrvávalo počas trvania štúdie (obrázok 1). Celkovo sa pri rovnakých dávkach pozoroval menší rozsah účinku u pacientov so závažnými hodnotami východiskových hodnôt ospalosti, ako u tých s menej závažnými hodnotami. V týždni 12 sa u pacientov randomizovaných na užívanie 150 mg solriamfetolu prejavovalo pretrvávajúce zlepšenie v bdlosti počas dňa, v trvaní približne 9 hodín po podaní dávky, ktoré bolo štatisticky významné v porovnaní s placebom vo všetkých z 5 MWT skúšaní. Pozorovali sa na dávke závislé zlepšenia v schopnosti vykonávať denné aktivity, merané pomocou krátkej verzie dotazníka Funkčný výsledok spánku FOSQ-10 (*Functional Outcomes of Sleep Questionnaire Short Version*). Dávky nad 150 mg neposkytujú dostatočné zvýšenie účinnosti na vyváženú nežiaducich reakcií súvisiacich s dávkou.

Nočný spánok meraný polysomnografiou nebol podaním solriamfetolu ovplyvnený.

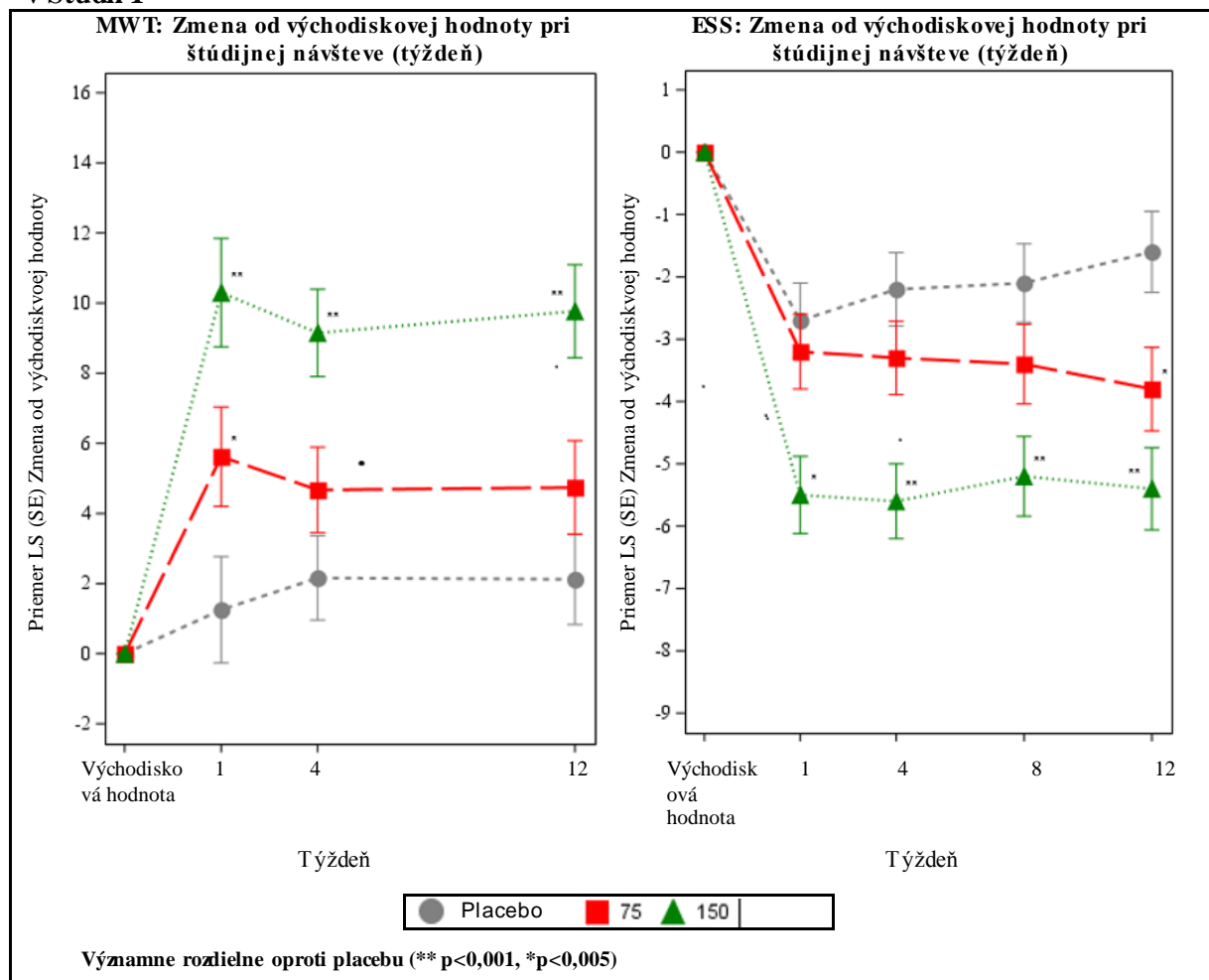
Tabuľka 1. Prehľad výsledkov účinnosti v štúdií 1v týždni 12 u pacientov s narkolepsiou

	Liečebné skupiny (N)	Priemerné východiskové skóre (SD)	Priemerná zmena od východiskovej hodnoty	Rozdiel od placebo (95% CI)	P-hodnota
MWT (min)	<i>Štúdia 1</i> Placebo (58)	6,15 (5,68)	Priemer LS (SE) 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>Štúdia 1</i> Placebo (58)	17,3 (2,86)	Priemer LS (SE) -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
		Percento pacientov so zlepšením*		Percentuálny rozdiel od placebo (95% CI)	P - hodnota
PGIc	<i>Štúdia 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%	38,1 (21,9; 55,2)	<0,0001

SD = smerodajná odchýlka; SE = štandardná chyba; Priemer LS = priemer meraný metódou najmenších štvorcov; rozdiel od placebo = rozdiel priemerov LS medzi zmenou od východiskovej hodnoty liečiva a placebo. Výsledky MWT boli odvodené od prvých 4 skúšaní MWT a pozitívna zmena od východiskovej hodnoty reprezentuje zlepšenie v čase spánkovej latencie. V ESS znamená negatívna zmena od východiskovej hodnoty zlepšenie nadmernej ospalosti počas dňa. *Percento pacientov so zlepšením v PGIc zahŕňa tých pacientov, ktorí hlásili veľmi veľké, veľké a najmenšie zlepšenie;

[†]nominálna p-hodnota.

Obrázok 1: Spoločné primárne cieľové ukazovatele účinnosti u pacientov s narkolepsiou v Štúdiu 1



OSA

12-týždňová, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia 2 s paralelnými skupinami hodnotila účinnosť soliamfetolu u dospelých pacientov s OSA. Spoločné primárne parametre a kľúčový sekundárny parameter v tejto štúdiu boli rovnaké ako v štúdiu 1. Štúdia 3 bola 6-týždňová štúdia s randomizovaným odňatím liečby, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná, ktorá skúmala účinnosť soliamfetolu u dospelých pacientov s OSA. Za ukazovatele účinnosti počas obdobia randomizovaného vyradovania sa považujú zmena MWT a ESS od začiatku po koniec daného obdobia a zhoršenie celkového klinického stavu podľa PGIC.

Pre vstup do oboch štúdií museli pacienti mať ako východiskové hodnoty nadmernú ospalosť počas dňa (skóre ESS ≥ 10) a problémy s udržaním bdlosti (priemerná latencia spánku < 30 minút dokumentovaná priemerom z prvých 4 skúšaní MWT). Pacienti boli vhodnými kandidátmi, ak: 1) v danom čase užívali primárnu liečbu OSA (akekoľvek úrovne dodržiavania); 2) primárnu liečbu užívali najmenej jeden mesiac, s najmenej jednou zdokumentovanou úpravou liečby; alebo 3) podstúpili chirurgickú intervenciu s pokusom vyliečiť základnú obštrukciu. Pacientom sa odporučilo zotrvať počas štúdie na aktuálnej primárnej liečbe v rovnakom režime dávkovania. Pacienti boli vylúčení na základe primárnej liečby len vtedy, ak odmietli skúsiť primárnu liečbu ako CPAP, perorálne prostriedky alebo chirurgickú intervenciu s pokusom vyliečiť základnú obštrukciu.

V štúdiu 2 boli pacienti s OSA charakterizovaní zhoršenou bdlosťou a nadmernou ospalosťou počas dňa (EDS), čo sa preukázalo východiskovými hodnotami z MWT priemernou latenciou spánku a skóre ESS, v tomto poradí (tabuľka 2). Približne 71 % pacientov vyhovovalo (napr. ≥ 4 hodiny za noc vo ≥ 70 % nocí); demografické a východiskové charakteristiky boli podobné u pacientov bez ohľadu na dodržiavanie primárnej OSA liečby. Pri vstupe užívalo OSA liečbu približne 73 % pacientov, 92 % z týchto pacientov používalo pozitívny tlak v dýchacích cestách (PAP).

Pacienti boli randomizovaní na užívanie solriamfetolu 37,5 mg; 75 mg, 150 mg, 300 mg (dvojnásobok maximálnej dennej odporúčanej dávky) alebo placebo jedenkrát denne. V týždni 12 sa u pacientov, ktorí boli randomizovaní na dávku 75 mg alebo 150 mg, preukázalo v porovnaní s placebom štatisticky významné zlepšenie v MWT a ESS (spoločných primárnych cieľových ukazovateľoch), ako aj v PGIC (kľúčovom sekundárnom cieľovom ukazovateli) (tabuľka 2). U pacientov randomizovaných na užívanie 37,5 mg solriamfetolu sa prejavili štatisticky významné zlepšenia podľa MWT a ESS. Tieto účinky sa pozorovali v týždni 1, udržiavali sa počas trvania štúdie a boli závislé na dávke (obrázok 2). V týždni 12 sa u pacientov, ktorí boli randomizovaní na užívanie 75 mg a 150 mg Sunosi preukázalo ustálené zlepšenie v bdlosti počas dňa, čo bolo štatisticky významné v porovnaní s placebom v každom z 5 MWT skúšaní, v trvaní približne 9 hodín po podaní dávky. Pozorovalo sa na dávke závislé zlepšenie v schopnosti vykonávať denné aktivity, čo sa hodnotilo pomocou FOSQ-10. Dávky nad 150 mg neposkytujú dostatočné zvýšenie účinnosti na vyváženie nežiaducich reakcií súvisiacich s dávkou.

Nočný spánok hodnotený pomocou polysomnografie nebol užívaním solriamfetolu v Štúdiu 2 ovplyvnený. V žiadnej z liečebných skupín počas 12-týždňovej štúdie sa nepozorovali klinicky významné zmeny u pacientov, ktorí používali primárnu liečbu OSA. Dodržiavane/nedodržiavanie primárnej liečby OSA nenaznačilo dôkaz pre rozdiely v účinnosti.

V Štúdiu 3 boli východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia populácie v štúdiu podobné ako v Štúdiu 2. Začínalo sa dávkou 75 mg jedenkrát denne a podľa účinnosti a znášanlivosti bolo možné titrovaním dávku zvýšiť o jednu hladinu na 150 mg alebo 300 mg, v intervale najmenej každé 3 dni. Dávku bolo taktiež možné titrovaním znížiť na 75 mg alebo 150 mg. Počas randomizovaného vyradovania liečby po 4-týždňovej otvorenej liečbe u pacientov liečených solriamfetolom zlepšenie pretrvávalo, pričom pacienti na placebe sa zhoršili (rozdiel priemeru LS 11,2 minút v MWT a -4,6 v ESS; obe $p < 0,0001$). Zhoršenie hlásilo menej pacientov liečených solriamfetolom v PGIC (percentuálny rozdiel -30 %; $p = 0,0005$).

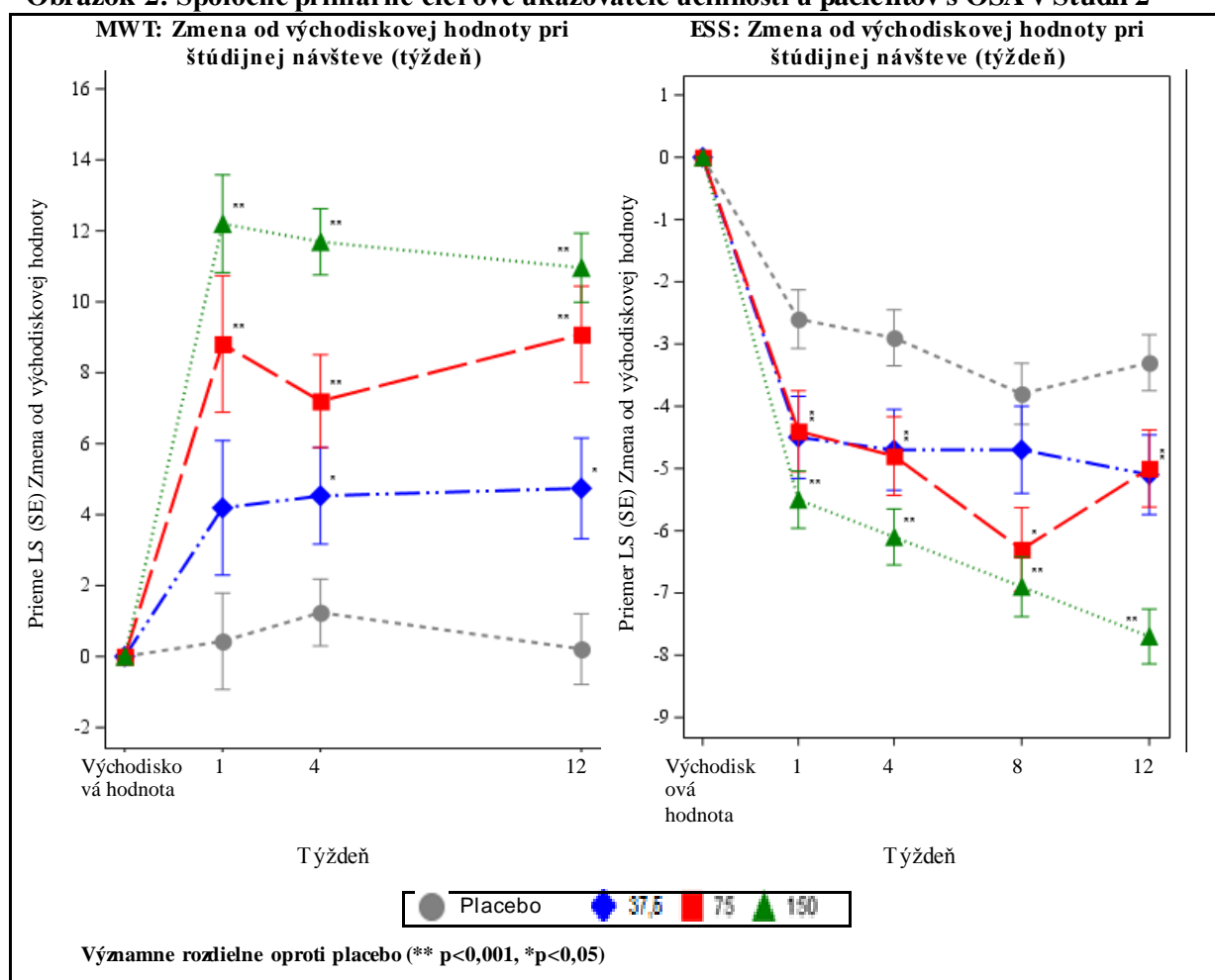
Tabuľka 2. Prehľad výsledkov účinnosti v Štúdiu 2 v týždni 12 u pacientov s OSA

	Liečebná skupina (N)	Priemerné východiskové skóre (SD)	Priemerná zmena od východiskovej hodnoty	Rozdiel oproti placebo (95% CI)	P-hodnota
MWT (min)	Placebo (114)	12,58 (7,14)	<u>Priemer LS (SE)</u> 0,21 (1,0)	-	-
	Sunosi 37,5 mg (56)	13,6 (8,15)	4,74 (1,42)	4,53 (1,16; 7,90)	0,0086
	Sunosi 75 mg (58)	12,44 (6,91)	9,08 (1,36)	8,87 (5,59; 12,14)	<0,0001
	Sunosi 150 mg (116)	12,54 (7,18)	10,96 (0,97)	10,74 (8,05; 13,44)	<0,0001
ESS	Placebo (114)	15,6 (3,32)	<u>Priemer 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

	Liečebná skupina (N)	Priemerné východiskové skóre (SD)	Priemerná zmena od východiskovej hodnoty	Rozdiel oproti placebo (95% CI)	P-hodnota
		Percento pacientov so zlepšením*		Percentuálny rozdiel oproti placebo (95% CI)	P-hodnota
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	

SD = smerodajná odchýlka; SE = štandardná chyba; priemer LS = priemer meraný metódou najmenších štvorcov; rozdiel od placebo = rozdiel priemerov LS v zmene od východiskovej hodnoty medzi liečivom a placebo. Výsledky MWT boli odvodené od prvých 4 skúšaní MWT a pozitívna zmena od východiskovej hodnoty reprezentuje zlepšenie v čase spánkovej latencie V ESS znamená negatívna zmena od východiskovej hodnoty zlepšenie v nadmernej ospalosti počas dňa. *Percento pacientov so zlepšením v PGIc zahŕňa tých pacientov, ktorí hlásili veľmi veľké, veľké a najmenšie zlepšenie.

Obrázok 2: Spoločné primárne cieľové ukazovatele účinnosti u pacientov s OSA v Štúdiu 2



Dlhodobá účinnosť pri narkolepsii a OSA

Štúdia 4 bola štúdiom dlhobežnej bezpečnosti a udržania účinnosti až ročnej liečby solriamfetolom vrátane 2-týždňového obdobia randomizovaného, placeboom kontrolovaného vyradovania liečby po najmenej 6 mesačnej liečbe solriamfetolom u dospelých pacientov s narkolepsiou alebo OSA, ktorí ukončili predchádzajúce skúšanie.

Za ukazovatele účinnosti počas obdobia randomizovaného vyradovania sa považujú zmena MWT a ESS od začiatku po koniec daného obdobia a zhoršenie celkového klinického stavu podľa PGIc. Úvodná dávka a titrácia boli rovnaké ako v Štúdiu 3.

Zatiaľ čo zlepšenie u pacientov liečených solriamfetolom pretrvávalo, pacienti na placebe sa počas obdobia randomizovaného vyradovania liečby, po najmenej 6-mesačnej otvorenej liečbe solriamfetolom, zhoršili (rozdiel priemeru LS -3,7 v ESS; $p < 0,0001$). Menej pacientov liečených solriamfetolom hlásilo zhoršenie v celkovom klinickom stave v PGIC (percentuálny rozdiel -36,2%; $p < 0,0001$). Tieto výsledky preukazujú dlhodobé udržanie účinnosti pri pokračovaní liečby solriamfetolom a zvrátenie prínosu liečby po jej ukončení.

U pacientov, ktorí boli primárne liečení na OSA na začiatku štúdie, sa primárna liečba OSA v priebehu dlhodobej štúdie nemenila.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií so Sunosi v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie vo veku od 6 až menej ako 18 rokov so symptomatickou liečbou nadmernej ospalosti počas dňa pri narkolepsii (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Biologická dostupnosť solriamfetolu po perorálnom podaní je približne 95 % s maximálnou plazmatickou koncentráciou pri mediáne T_{max} 2 hodiny (rozsah 1,25 až 3 hodiny) v podmienkach nalačno.

Príjem solriamfetolu s jedlom bohatým na tuky viedlo k minimálnym zmenám C_{max} a AUC; avšak pozorovalo sa oneskorenie T_{max} približne o 1 hodinu. Výsledky ukazujú, že solriamfetol sa môže užívať bez ohľadu na príjem jedla.

Distribúcia

Zdanlivý objem distribúcie solriamfetolu je približne 198,7 l, to ukazuje na rozsiahlu distribúciu v tkanivách mimo cievneho kompartmentu. Väzba na plazmatické bielkoviny bola v rozsahu od 13,3 % do 19,4 % pri rozmedzí koncentrácie solriamfetolu v ľudskej plazme od 0,059 do 10,1 $\mu\text{g/ml}$. Priemer pomeru koncentrácií krv – plazma bol v rozmedzí od 1,16 do 1,29, čo poukazuje na malý rozsah väzby solriamfetolu na krvné bunky.

Biotransformácia

Solriamfetol sa u ľudí metabolizuje minimálne.

Interakcie

S výnimkou slabej inhibície CYP2D6 (IC_{50} 360 μM) nie je solriamfetol substrát alebo inhibítor žiadneho z hlavných enzýmov CYP a v klinicky relevantných koncentráciách neindukuje enzýmy CYP1A2, 2B6, 3A4 alebo UGT1A1. Neukazuje sa, že solriamfetol je substrát membránových prenášačov P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 alebo OAT3. Solriamfetol sa primárne vylučuje nezmenený močom a je nízkoafinitný substrát viacerých renálnych kationových prenášačov liečiv bez silnej afinity k akýmkoľvek jednotlivým testovaným prenášačom (OCT2, MATE1, OCTN1 a OCTN2). Solriamfetol nie je inhibítor obličkových prenášačov OCT1, MATE2-K, OCTN1 alebo OCTN2, ale je slabý inhibítor OCT2 (IC_{50} 146 μM) a MATE1 (IC_{50} 211 μM). Spoločne tieto výsledky ukazujú, že u pacientov užívajúcich solriamfetol nie sú klinicky relevantné farmakokinetické liekové interakcie pravdepodobné.

Eliminácia

Zdanlivý priemerný polčas eliminácie solriamfetolu je 7,1 hodiny a zdanlivý celkový klírens je približne 19,5 l/h. Renálny klírens solriamfetolu je približne 18,2 l/h.

V štúdií hmotnostnej bilancie u ľudí sa približne 95 % dávky vylúčilo močom ako nezmenený solriamfetol a 1 % dávky alebo menej sa vylúčilo ako nevýznamný neaktívny metabolit N-acetyl solriamfetol. Renálny klírens predstavoval väčšinu zdanlivého celkového klírnsu a prekročil klírens kreatinínu približne 3-násobne, čo poukazuje na to, že aktívna tubulárna sekrécia pôvodného lieku je pravdepodobne hlavná cesta eliminácie.

Linearita/nelinearita

V celom klinickom rozmedzí dávok Solriamfetol vykazuje lineárnu farmakokinetiku. Ustálený stav sa dosahuje za 3 dni a očakáva sa, že podanie 150 mg jedenkrát denne vedie k minimálnej akumulácii solriamfetolu (1,06 násobok expozície po jednotlivé dávke).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

V porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek ($eGFR \geq 90$ ml/min/1,73 m²), bola AUC solriamfetolu u pacientov s miernou ($eGFR$ 60-89 ml/min/1,73 m²), stredne ťažkou ($eGFR$ 30-59 ml/min/1,73 m²) alebo ťažkou ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) poruchou funkcie obličiek 1,5-násobná, 2,3-násobná a 4,4-násobná, a $t_{1/2}$ sa zvýšil približne 1,2-násobne, 1,9-násobne a 3,9-násobne, v tomto poradí. Vo všeobecnosti neboli hodnoty priemernej C_{max} a medián T_{max} ovplyvnené poruchou funkcie obličiek.

V porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek ($eGFR \geq 90$ ml/min/1,73 m²), bola AUC solriamfetolu zvýšená u pacientov s ESRD bez hemodialýzy približne 6,2-násobne a u pacientov s ESRD podstupujúcich hemodialýzu približne 4,6-násobne a $t_{1/2}$ sa zvýšil najmenej 13-násobne. Neodporúča sa používať solriamfetol u pacientov s ESRD. U pacientov s ESRD sa hemodialýzou odstránilo priemerne 21 % solriamfetolu.

Vek, pohlavie, rasa

Populačná farmakokinetická analýza poukázala, že vnútorné kovariáty vek, pohlavie a rasa nemajú klinicky významný účinok na farmakokinetiku solriamfetolu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií genotoxicity a mužskej a ženskej fertility neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Štúdie toxicity s opakovanými dávkami s denným podávaním sa uskutočnili na myšiach (trvanie 3 mesiace, NOAEL 17 mg/kg/deň), potkanoch (trvanie 6 mesiacov s 3-mesačným obdobím na zotavenie, NOAEL nebola stanovená, LOAEL 29 mg/kg/deň) a psoch (trvanie 12 mesiacov s 3-mesačným obdobím na zotavenie, NOAEL nebola stanovená, LOAEL 8 mg/kg/deň). Bezpečnostné faktory pre solriamfetol založené na AUC a odvodené z týchto štúdií (na základe porovnaní s klinickými AUC pri maximálnej odporúčanej dávke pre človeka 150 mg/deň) boli < 1 pre myši (na báze NOAEL) a < 2 pre potkanov a psov (na báze LOAEL), najmä kvôli prehnaným farmakologickým účinkom solriamfetolu na aktivitu CNS.

Dlhodobé štúdie karcinogenity sa uskutočnili na myšiach, ktoré boli liečené perorálnym solriamfetolom v dávkach 20, 65 a 200 mg/kg/deň počas až 104 týždňov a na potkanoch, ktoré boli liečené perorálnym solriamfetolom v dávkach 35, 80 a 200 mg/kg/deň počas až 101 týždňov. Podávanie solriamfetolu nevedlo k zvýšeniu nálezov neoplázií pri týchto celoživotných skúškach karcinogenity. Bezpečnostné hranice na základe AUC pri vysokej dávke až maximálnej odporúčanej dávke u ľudí (*maximal recommended human dose*, MRHD, 150 mg/deň) boli okolo 7,8 u myši a okolo

20,7 u potkanov. S ohľadom na negatívnu genotoxicitu a žiaden vzostup výskytu tumorov v oboch štúdiách karcinogenicity sa dá konštatovať, že solriamfetol nepredstavuje karcinogénne riziko pre ľudí. V porovnaní s kontrolami bola miera prežívania u (samcov) myši liečených solriamfetolom znížená, najviac pri dávke 65 mg/kg/deň (bezpečnostná hranica na základe AUC voči MHRD okolo 2,9), čo sa nezistilo u potkanov liečených solriamfetolom.

Embryofetálny vývoj

Možné účinky na embryofetálny vývoj sa skúmali na gravidných potkanoch a králikoch. Embryofetálna toxicita (zvýšené postimplantačné straty u potkanov, zvýšený výskyt alterácií skeletu, ktoré zahŕňali nesprávne postavenie sterna u potkanov a králikov, rotáciu zadnej končatiny a ohnutie kostí u potkanov a zníženú hmotnosť plodu u oboch druhov) a *situs inversus* u potkanov sa preukázala len v prítomnosti materskej toxicity (znížená telesná hmotnosť). Či bola embryotoxicita dôsledkom materskej toxicity alebo priamy účinok solriamfetolu nie je možné stanoviť. V štúdiu distribúcie u gravidných potkanov sa 14C-solriamfetol detegoval vo fetálnej membráne (približne dvakrát viac ako v krvi), placente a v celom plode (podobná koncentrácia ako v krvi) a tak sa priamy toxický účinok na plod nedá vylúčiť. U potkanov sú hranice expozície pri materskej a vývojovej NOAEL nižšie ako ľudské expozície MRHD (0,6 – 0,7 podľa AUC), zatiaľ čo u králikov sú hranice expozície pri materskej a vývojovej NOAEL < 6 (podľa mg/m² plochy telesného povrchu).

Prenatálny a postnatálny vývoj

Pri hladinách expozície (AUC) u potkanov nad 0,6 – 0,7 násobok expozície u ľudí (AUC) pri MRDH počas gravidity a laktácie spôsobilo materskú toxicitu a nežiaduce účinky na rast a vývoj potomkov. Pri hladinách expozície (AUC) 8 až 12 násobku expozície u ľudí (AUC) pri MRDH sa nepozoroval dlhotrvajúci účinok na učenie a pamäť, ale indexy párenia a gravidity potomkov boli znížené.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Hydroxypropylcelulóza
Stearan horečnatý

Filmotvorný obal

Polyvinylalkohol
Makrogol
Mastenec
Oxid titaničitý (E 171)
Žltý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky
Fľaše po prvom otvorení: 120 dní

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Blistre: Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Fľaše: Po otvorení použite v priebehu 4 mesiacov. Obal udržiavajte dôkladne uzatvorený na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PCTFE/hliníkový blister.

Balenia obsahujú 7, 28 alebo 56 filmom obalených tabliet.

Fľaša z polyetylénu vysokej hustoty (*high-density polyethylene*, HDPE) s polypropylénovým (*polypropylene*, PP) detským bezpečnostným viečkom so zabudovaným vysúšadlom zo silikagélu. Každá fľaša obsahuje 30 alebo 100 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

16. januára 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

16. januára 2020

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.