

▼ Questo medicamento è soggetto a monitoraggio addizionale. Ciò consente una rapida identificazione delle nuove conoscenze in materia di sicurezza. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare un nuovo o serio effetto collaterale sospetto. Per indicazioni a proposito della segnalazione di effetti collaterali, cfr. la rubrica «Effetti indesiderati».

SUNOSI®

Composizione

Principi attivi

Solriamfetol cloridrato

Sostanze ausiliarie

Idrossipropilcellulosa, magnesio stearato

Film di rivestimento: alcol polivinilico, macrogola, talco, titanio biossido (E171), ossido di ferro giallo (E172)

Forma farmaceutica e quantità di principio attivo per unità

SUNOSI 75 mg compresse rivestite con film

Compresa oblunga di colore da giallo a giallo scuro, con «75» impresso su un lato e una linea di frattura sull'altro, divisibile.

1 compressa contiene 89,25 mg di solriamfetol cloridrato, equivalente a 75 mg di solriamfetol.

SUNOSI 150 mg compresse rivestite con film

Compresa oblunga di colore giallo, con «150» impresso su un lato.

1 compressa contiene 178,50 mg di solriamfetol cloridrato, equivalente a 150 mg di solriamfetol.

Indicazioni/possibilità d'impiego

SUNOSI è indicato per migliorare lo stato di veglia e ridurre la sonnolenza diurna eccessiva in pazienti adulti affetti da apnea ostruttiva del sonno (Obstructive Sleep Apnoea, OSA) nei quali la sonnolenza diurna eccessiva non è stata trattata in modo soddisfacente con la terapia primaria per l'apnea ostruttiva del sonno.

SUNOSI è indicato per migliorare lo stato di veglia e ridurre la sonnolenza diurna eccessiva in pazienti adulti affetti da narcolessia.

Limitazioni d'uso

SUNOSI non è indicato per il trattamento causale (terapia primaria) dell'ostruzione delle vie aeree

sottostante con OSA. Prima di iniziare il trattamento della sonnolenza diurna eccessiva con SUNOSI, è necessario aver istituito, o quantomeno tentato di istituire, una terapia primaria per l'OSA (p.es. con una pressione positiva continua delle vie aeree, CPAP) per un periodo adeguato. La terapia primaria per l'OSA deve essere continuata durante il trattamento con SUNOSI. SUNOSI non sostituisce la terapia primaria per l'OSA.

Posologia/impiego

Il trattamento deve essere istituito da un medico esperto nel trattamento della narcolessia o dell'OSA. SUNOSI 75 mg compresse rivestite con film con «75» impresso su un lato e una linea di frattura sull'altro. Una dose di 37,5 mg può essere realizzata dividendo a metà una compressa da 75 mg, seguendo la linea di frattura.

SUNOSI 150 mg compresse rivestite con film con «150» impresso su un lato.

SUNOSI può essere assunto con o senza cibo. Deve essere evitata l'assunzione di SUNOSI meno di 9 ore prima di coricarsi, perché può influire sul sonno notturno.

Posologia

Narcolessia

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

OSA

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

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

Uso a lungo termine: nei pazienti a cui viene prescritto SUNOSI, la necessità di un trattamento continuato e la dose appropriata devono essere valutate periodicamente durante il trattamento prolungato.

Pazienti con disturbi della funzionalità renale

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

Compromissione renale moderata (clearance della creatinina di 30-59 mL/min): la dose iniziale raccomandata è 37,5 mg una volta al giorno. Dopo 7 giorni la dose può essere aumentata fino a un massimo di 75 mg una volta al giorno.

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

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

Pazienti con disturbi della funzionalità epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Pazienti anziani

Di tutti i pazienti trattati con SUNOSI negli studi clinici sulla narcolessia e l'OSA, il 13% (125/935) aveva almeno 65 anni.

Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti in termini di sicurezza o efficacia tra i pazienti più anziani e quelli più giovani.

Solriamfetol viene eliminato prevalentemente per via renale e, data la maggiore probabilità di riduzione della funzionalità renale nei pazienti anziani, può essere necessario un aggiustamento della dose sulla base della clearance della creatinina in questi pazienti.

Bambini e adolescenti

La sicurezza e l'efficacia di SUNOSI nei bambini e negli adolescenti (< 18 anni di età) non sono state ancora stabilite.

Non sono stati effettuati studi clinici sull'uso di SUNOSI nei bambini e negli adolescenti.

Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a una delle sostanze ausiliarie riportate nella rubrica corrispondente.
- Uso concomitante di inibitori delle monoamminossidasi (IMAO) o nei 14 giorni successivi all'interruzione del trattamento con IMAO (cfr. la rubrica «Interazioni»).

- Infarto miocardico nell'ultimo anno, angina pectoris instabile, ipertensione non controllata, aritmie cardiache gravi e altri problemi cardiaci gravi. SUNOSI non è stato studiato nei pazienti con problemi cardiaci gravi (cfr. la rubrica «Avvertenze e misure precauzionali»).

Avvertenze e misure precauzionali

Sintomi psichiatrici

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

I pazienti trattati con SUNOSI devono essere attentamente monitorati per rilevare eventuali effetti collaterali, quali ansia, insonnia e irritabilità, che possono aggravare disturbi o sintomi psichiatrici preesistenti. Questi effetti collaterali sono stati osservati con frequenza comune all'inizio del trattamento, ma tendevano a risolversi con la prosecuzione della terapia. In caso di persistenza o peggioramento di tali sintomi, si deve considerare una riduzione della dose o l'interruzione del trattamento.

Pressione arteriosa e frequenza cardiaca

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

Negli studi controllati della durata di 12 settimane condotti su pazienti con narcolessia o OSA, le variazioni medie della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca osservate nel corso della giornata alla dose di 37,5, 75 e 150 mg sono risultate dose-dipendenti rispetto al placebo. Nei pazienti con narcolessia, le variazioni medie rispetto al basale alla settimana 12 erano comprese tra -1,2 e -0,1 mmHg per la pressione sistolica e tra 1,0 e 1,8 mmHg per la pressione diastolica mentre per quanto riguarda la frequenza cardiaca oscillavano da -0,3 a 1,6 battiti al minuto. Nei pazienti con OSA, le variazioni medie rispetto al basale alla settimana 12 erano comprese tra 0,6 e 1,9 mmHg per la pressione sistolica e tra 0,1 e 0,7 mmHg per la pressione diastolica mentre per quanto riguarda la frequenza cardiaca oscillavano da 0,5 a 2,2 battiti al minuto. In casi singoli sono state osservate variazioni della pressione arteriosa o della frequenza cardiaca risultate superiori a tali intervalli medi. I pazienti con compromissione renale moderata o severa possono presentare un rischio più elevato di aumento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca a causa della prolungata emivita di SUNOSI.

Prima di iniziare il trattamento con SUNOSI è necessario misurare la pressione arteriosa e tenere un'eventuale ipertensione sotto controllo. Durante il trattamento occorre controllare regolarmente la pressione arteriosa e trattare l'ipertensione di nuova insorgenza e le esacerbazioni dell'ipertensione

preesistente. Si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti ad aumentato rischio di gravi eventi cardiovascolari (major adverse cardiovascular events, MACE), in particolare pazienti con note patologie cardiovascolari o cerebrovascolari, pazienti con ipertensione preesistente e pazienti anziani. Occorre prestare attenzione all'uso concomitante con altri medicinali che aumentano la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca (cfr. «Interazioni»).

Deve essere verificata periodicamente la necessità di proseguire il trattamento con SUNOSI. Se in un paziente si riscontrano aumenti della pressione arteriosa o della frequenza cardiaca che non sono controllabili con una riduzione della dose di SUNOSI o con altri interventi medici appropriati, si deve considerare l'interruzione di SUNOSI.

Abuso

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

Dipendenza

Uno studio a lungo termine volto a valutare la sicurezza e il mantenimento dell'efficacia ha esaminato gli effetti di una brusca interruzione di SUNOSI dopo almeno 6 mesi di terapia con SUNOSI in pazienti affetti da narcolessia o OSA. Gli effetti di una brusca interruzione di SUNOSI sono stati inoltre studiati durante i periodi di follow-up di sicurezza della durata di 2 settimane degli studi di fase 3. Non vi sono state evidenze secondo cui la brusca interruzione di SUNOSI nei singoli partecipanti allo studio abbia prodotto un andamento degli eventi avversi di portata tale da implicare una dipendenza fisica o sintomi di astinenza.

Glaucoma ad angolo chiuso

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

Interazioni

Non sono stati effettuati studi d'interazione (cfr. la rubrica «Interazioni farmacocinetiche»).

L'uso concomitante di medicinali che aumentano la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca richiede cautela (cfr. la rubrica «Avvertenze e misure precauzionali»).

SUNOSI non deve essere somministrato in concomitanza con IMAO o nei 14 giorni successivi all'interruzione del trattamento con IMAO, perché può aumentare il rischio di una reazione ipertensiva (cfr. la rubrica «Controindicazioni»).

I medicinali dopaminergici che aumentano i livelli di dopamina o che si legano direttamente ai recettori della dopamina possono provocare interazioni farmacodinamiche con SUNOSI. Non sono state studiate le interazioni di SUNOSI con medicinali dopaminergici. Occorre prestare cautela nell'uso di SUNOSI insieme a medicinali dopaminergici.

Interazioni farmacocinetiche

Non sono stati condotti studi clinici sulle interazioni di solriamfetol con altri medicinali.

Ad eccezione di una debole inibizione del CYP2D6 (IC_{50} di 360 μ M), solriamfetol non è un substrato né un inibitore dei principali enzimi del CYP (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4) e non induce gli enzimi CYP1A2, 2B6, 3A4 o UGT1A1 a concentrazioni clinicamente rilevanti. Solriamfetol non sembra essere un substrato né un inibitore dei trasportatori di membrana come P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 o OAT3. Solriamfetol è principalmente escreto in forma immodificata nelle urine ed è un substrato a bassa affinità di diversi trasportatori di principi attivi cationici renali, senza forte affinità per alcuno dei singoli trasportatori testati (OCT2, MATE1, OCTN1 e OCTN2). Solriamfetol non è un inibitore dei trasportatori renali OCT1, MATE2-K, OCTN1 o OCTN2, ma è un debole inibitore di OCT2 (IC_{50} di 146 μ M) e MATE1 (IC_{50} di 211 μ M). Nel complesso, questi risultati evidenziano l'improbabilità che si verifichino interazioni farmacologiche farmacocinetiche di rilevanza clinica nei pazienti trattati con solriamfetol.

Gravidanza, allattamento

Gravidanza

Le donne in età fertile ed i loro partner maschili devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con solriamfetol.

I dati relativi all'uso di solriamfetol in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità materna ed embrio e fetotossicità nonché effetti teratogeni nei ratti e nei conigli (cfr. la rubrica «Dati preclinici»). Poiché i rischi potenziali per l'uomo non sono noti, SUNOSI non deve essere usato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non è noto se solriamfetol sia escreto nel latte materno umano. Gli studi sugli animali hanno mostrato l'escrezione di solriamfetol nel latte. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. SUNOSI non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono noti gli effetti di solriamfetol negli esseri umani. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti relativamente alla fertilità (cfr. la rubrica «Dati preclinici»).

Effetti sulla capacità di condurre veicoli e sull'impiego di macchine

SUNOSI ha un effetto limitato sulla capacità di guidare veicoli o sulla capacità di utilizzare macchine.

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

Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di SUNOSI è stata studiata in 935 pazienti (di età compresa tra 18 e 75 anni) con narcolessia o OSA. Negli studi controllati verso placebo della durata di 12 settimane, 396 di questi pazienti sono stati trattati con SUNOSI alle dosi di 37,5 mg (solo OSA), 75 mg e 150 mg una volta al giorno. Le informazioni riportate di seguito si basano sui dati aggregati raccolti dagli studi controllati verso placebo di 12 settimane condotti su pazienti affetti da narcolessia o OSA.

Elenco degli effetti indesiderati in formato tabella

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

Classificazione per sistemi e organi	Effetti indesiderati	Frequenza
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Appetito ridotto	Comune
Disturbi psichiatrici	Ansia	Comune
	Insonnia	Comune
	Irritabilità	Comune
	Bruxismo	Comune
	Agitazione	Non comune
	Irrequietezza	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune

Informazione professionale dei medicinali per uso umano

	Capogiro	Comune
	Alterazione dell'attenzione	Non comune
	Tremore	Non comune
Patologie cardiache	Palpitazioni	Comune
	Tachicardia	Non comune
Patologie vascolari	Iperensione	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Comune
	Dispnea	Non comune
Patologie gastrointestinali	Nausea	Comune
	Diarrea	Comune
	Bocca secca	Comune
	Dolore addominale	Comune
	Stipsi	Comune
	Vomito	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Iperidrosi	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sensazione di agitazione	Comune
	Fastidio al torace	Comune
	Dolore toracico	Non comune
	Sete	Non comune
Esami diagnostici	Frequenza cardiaca aumentata	Non comune
	Pressione arteriosa aumentata	Comune
	Peso diminuito	Non comune

Descrizione di specifici effetti indesiderati e informazioni supplementari

Inizio del trattamento

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

Reazioni da ipersensibilità

Durante la fase di post-marketing sono stati segnalati casi di reazioni da ipersensibilità che si sono manifestati con uno o più dei seguenti effetti: esantema eritematoso, eruzione cutanea, orticaria.

Effetti indesiderati dose-dipendenti

Negli studi clinici della durata di 12 settimane che hanno confrontato dosi di 37,5 mg, 75 mg e 150 mg/giorno di SUNOSI rispetto al placebo, i seguenti effetti indesiderati sono stati correlati alla dose: cefalea, nausea, appetito ridotto, ansia, diarrea e bocca secca. Le relazioni con la dose sono risultate in genere simili nei pazienti affetti da OSA e in quelli con narcolessia.

Interruzione del trattamento

Negli studi clinici controllati verso placebo della durata di 12 settimane, 11 dei 396 pazienti (3%) che ricevevano SUNOSI hanno interrotto il trattamento a causa di un effetto indesiderato, rispetto a 1 dei 226 pazienti (< 1%) trattati con placebo. Gli effetti indesiderati che hanno comportato l'interruzione del trattamento, verificatisi in più di un paziente trattato con SUNOSI e in percentuale superiore rispetto al placebo, sono stati ansia (2/396; < 1%), palpitazioni (2/396; < 1%) e irrequietezza (2/396; < 1%).

La notifica di effetti collaterali sospetti dopo l'omologazione del medicamento è molto importante. Consente una sorveglianza continua del rapporto rischio-beneficio del medicamento. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare qualsiasi effetto indesiderato sospetto, nuovo o serio, attraverso il portale online EIViS (Electronic Vigilance System). Maggiori informazioni sul sito www.swissmedic.ch.

Posologia eccessiva

Non sono stati riportati casi di una posologia eccessiva di SUNOSI negli studi clinici.

Segni e sintomi

In volontari sani sono stati osservati effetti indesiderati quali una discinesia tardiva lieve e una acatisia moderata, verificatisi a una dose sovraterapeutica di 900 mg. I sintomi si sono risolti dopo l'interruzione del trattamento.

Trattamento

Non esiste un antidoto specifico per SUNOSI. Nei pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale, il 21% circa di una dose di 75 mg è stato eliminato mediante emodialisi. In caso di sovradosaggio involontario, deve essere prevista un'assistenza medica sintomatica e di supporto e i pazienti devono essere attentamente monitorati, come opportuno.

Proprietà/effetti

Codice ATC

N06BA14

Meccanismo d'azione

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

Farmacodinamica

Effetti farmacodinamici

Dati *in vitro*

In esperimenti di legame al radioligando con cellule esprimenti recettori/trasportatori umani clonati, solriamfetol ha mostrato affinità per il trasportatore della dopamina (K_i replicato = 6,3 e 14,2 μM) e della norepinefrina (noradrenalina) (K_i replicato = 3,7 e > 10 μM), ma non un'affinità apprezzabile con il trasportatore della serotonina. Solriamfetol ha inibito la ricaptazione della dopamina (IC_{50} replicato = 2,9 e 6,4 μM) e della norepinefrina (noradrenalina) (IC_{50} = 4,4 μM), ma non della serotonina, da parte di queste cellule. Solriamfetol non ha un'affinità di legame apprezzabile con il trasportatore della serotonina (K_i = 81,5 μM) né inibisce la ricaptazione della serotonina (IC_{50} > 100 μM). Solriamfetol si lega ai recettori 5HT1A e agli adrenocettori alfa-2A e alfa-2B. Il legame ai recettori 5HT1A è associato a una debole attività agonistica mentre il legame ai recettori alfa-2A e alfa-2B non è associato a un'attività funzionale secondo gli studi cellulari *in vitro*.

Solriamfetol non ha un'affinità di legame apprezzabile per i recettori della dopamina, serotonina, norepinefrina (noradrenalina), GABA, adenosina, istamina, orexina, benzodiazepina, acetilcolina muscarinica o acetilcolina nicotinic.

Dati sugli animali *in vivo*

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

Elettrofisiologia cardiaca

L'effetto di SUNOSI sull'intervallo QT/QTcF è stato studiato in volontari sani. A una dose sovrat terapeutica di 6 volte la dose massima raccomandata, SUNOSI non prolunga l'intervallo QTcF in misura clinicamente rilevante.

Efficacia clinica

Narcolessia

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

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

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

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

In questo studio, complessivamente 239 pazienti con narcolessia sono stati randomizzati al trattamento con SUNOSI a 75 mg, 150 mg o 300 mg (due volte la dose giornaliera massima raccomandata) o placebo una volta al giorno. I pazienti assegnati alla dose di 150 mg hanno ricevuto 75 mg per i primi 3 giorni prima che la dose fosse aumentata a 150 mg. Alla Settimana 12, i pazienti randomizzati alla dose da 150 mg hanno evidenziato miglioramenti statisticamente significativi al test MWT (differenza dell'effetto terapeutico: 7,7 minuti) ed ESS (differenza dell'effetto terapeutico: 3,8 punti), e al PGIC (endpoint secondario chiave), rispetto al placebo. I pazienti randomizzati a ricevere la dose di 75 mg hanno evidenziato un miglioramento statisticamente significativo all'ESS, ma non all'MWT o al PGIC. Questi effetti sono risultati dose-dipendenti, sono stati osservati alla Settimana 1 e mantenuti per tutta la durata dello studio. In generale, alle stesse dosi, un effetto di entità minore è stato osservato nei pazienti con livelli di sonnolenza più severi al basale, rispetto a quelli con livelli meno severi. Alla Settimana 12 i pazienti randomizzati a ricevere 150 mg di SUNOSI hanno dimostrato miglioramenti sostenuti dello stato di veglia per tutta la giornata, statisticamente significativi rispetto al placebo per ciascuna delle 5 prove MWT, in un arco di circa 9 ore dopo la somministrazione. Sono stati osservati miglioramenti dose-dipendenti della capacità di svolgere le attività quotidiane, valutati attraverso il questionario Functional Outcomes of Sleep Questionnaire, versione abbreviata (FOSQ-10).

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

OSA

Lo Studio 2, uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, a gruppi paralleli, della durata di 12 settimane, ha valutato l'efficacia di SUNOSI nel migliorare lo stato di veglia e ridurre la sonnolenza diurna eccessiva in pazienti adulti affetti da OSA. Gli endpoint di efficacia co-primari erano rappresentati dalla variazione rispetto al basale alla Settimana 12 all'MWT e all'ESS. Un endpoint secondario predefinito era costituito dalla percentuale di pazienti che evidenziavano un miglioramento (minimo, significativo o molto significativo) alla Settimana 12, valutato mediante la scala PGIC.

In totale, 476 pazienti con OSA sono stati randomizzati al trattamento con solriamfetol (37,5 mg, 75 mg, 150 mg o 300 mg) o placebo una volta al giorno. Alla Settimana 12, i pazienti randomizzati alle dosi di 75 mg e 150 mg hanno evidenziato miglioramenti statisticamente significativi all'MWT (differenza dell'effetto terapeutico: rispettivamente 8,9 e 10,7 minuti) ed ESS (differenza dell'effetto terapeutico: rispettivamente 1,7 e 4,5 punti), e al PGIC (endpoint secondario chiave), rispetto al placebo. I pazienti randomizzati alla dose di 37,5 mg di solriamfetol hanno evidenziato miglioramenti statisticamente significativi all'MWT (differenza dell'effetto terapeutico: 4,5 minuti) e all'ESS (differenza dell'effetto terapeutico: 1,9 punti) rispetto al placebo. Questi effetti sono stati osservati alla Settimana 1, mantenuti per tutta la durata dello studio e sono risultati dose-dipendenti. La percentuale di variazione dei pazienti che presentavano un miglioramento al PGIC è risultata statisticamente significativa anche alle dosi di 75 mg e 150 mg rispetto al placebo. Sono stati osservati miglioramenti dose-dipendenti della capacità di svolgere le attività quotidiane, valutati attraverso il questionario FOSQ-10.

Le caratteristiche demografiche e patologiche al basale erano sovrapponibili tra il gruppo trattato con SUNOSI e quello trattato con placebo. L'età mediana era di 55 anni (intervallo 20-75 anni), il 37% erano donne, il 76% erano di origine europea, il 19% erano afroamericani e il 4% erano di origine asiatica.

Nello Studio 2 il sonno notturno misurato mediante polisonnografia non è stato influenzato dall'uso di solriamfetol. La compliance dei pazienti in terapia primaria per l'OSA era sovrapponibile al basale nei gruppi di trattamento con placebo e SUNOSI e non è cambiata durante le 12 settimane di studio in nessuno dei gruppi di trattamento.

Dati a lungo termine

Il mantenimento dell'efficacia di SUNOSI nel migliorare lo stato di veglia e ridurre la sonnolenza diurna eccessiva in pazienti affetti da narcolessia o OSA è stato studiato in due studi controllati verso placebo con periodo di sospensione randomizzato.

Lo Studio 3 era uno studio di sospensione randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 6 settimane, condotto su 174 pazienti adulti con diagnosi di OSA. Gli endpoint di efficacia co-primari erano rappresentati dalla variazione all'MWT e all'ESS dall'inizio alla fine del periodo di sospensione randomizzato. Durante una fase di titolazione in aperto di 2 settimane, la terapia dei pazienti con SUNOSI è stata iniziata con una dose di 75 mg una volta al giorno e aumentata fino alla dose massima tollerata (compresa tra 75 mg e 300 mg al giorno). A questo dosaggio, i pazienti hanno proseguito la terapia per un periodo di 2 settimane a dose stabile. Al termine di questo periodo di trattamento a dose stabile, 124 pazienti che avevano riportato un miglioramento «significativo» o «molto significativo» sulla scala PGlc e avevano evidenziato miglioramenti all'MWT e all'ESS sono stati arruolati in un periodo di sospensione in doppio cieco in cui sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a continuare il trattamento con SUNOSI alla dose che avevano ricevuto durante il periodo di trattamento a dose stabile o a passare al placebo. Rispetto ai pazienti che hanno continuato la terapia con SUNOSI, i pazienti trattati con placebo hanno presentato un peggioramento statisticamente significativo della sonnolenza, come valutato all'MWT e all'ESS.

Lo Studio 4 era uno studio in aperto della durata di 52 settimane, condotto su 638 pazienti affetti da narcolessia o OSA che avevano già completato uno studio precedente. Durante una fase di titolazione in aperto di 2 settimane, la terapia dei pazienti con SUNOSI è stata iniziata con una dose di 75 mg una volta al giorno e aumentata fino alla dose massima tollerata (compresa tra 75 mg e 300 mg al giorno). I pazienti hanno assunto questa dose in una successiva fase di trattamento in aperto per 38 settimane (pazienti che avevano precedentemente partecipato allo Studio 1 e 2) o 50 settimane (tutti gli altri pazienti). Lo studio comprendeva anche un periodo di sospensione randomizzato della durata di 2 settimane. Dopo 6 mesi di trattamento a dose stabile, 282 pazienti (79 con narcolessia e 203 con OSA) sono stati arruolati nel periodo di sospensione randomizzato. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a continuare il trattamento con SUNOSI alla dose che avevano ricevuto nella fase di mantenimento o a passare al placebo. L'endpoint primario di efficacia era costituito dalla variazione del punteggio ESS dall'inizio alla fine del periodo di sospensione randomizzato. I pazienti trattati con SUNOSI hanno mantenuto il miglioramento, mentre i pazienti trattati con placebo sono peggiorati (differenza della media dei minimi quadrati di -3,7 all'ESS; $p < 0,0001$), durante il periodo di sospensione randomizzato dopo almeno 6 mesi di trattamento in aperto. Un numero minore di pazienti trattati con SUNOSI ha riportato un peggioramento al PGlc (differenza percentuale di -36,2%; $p = 0,0001$).

I risultati dello Studio 4 dimostrano il mantenimento dell'efficacia a lungo termine con il trattamento continuato con SUNOSI, e un'inversione del beneficio in caso di interruzione di tale trattamento. Per i pazienti che utilizzavano una terapia primaria per l'OSA all'inizio dello studio, quest'ultima non è stata modificata nel corso dello studio a lungo termine.

Farmacocinetica

Assorbimento

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

L'assunzione di solriamfetol con un pasto ad alto contenuto di grassi ha prodotto variazioni minime della C_{max} e dell'AUC; tuttavia, un ritardo di circa 1 ora è stato osservato nel T_{max} .

Distribuzione

Il volume di distribuzione apparente di solriamfetol è circa 199 L, indicando un'ampia distribuzione nei tessuti oltre il comparto vascolare. Il legame alle proteine plasmatiche variava dal 13,3% al 19,4% nel range di concentrazione di solriamfetol da 0,059 a 10,1 $\mu\text{g/mL}$ nel plasma umano. Il rapporto di concentrazione sangue-plasma medio era compreso tra 1,16 e 1,29, suggerendo un legame di minima entità di solriamfetol alle cellule ematiche.

Metabolismo

Solriamfetol viene metabolizzato in misura minima nell'uomo.

Eliminazione

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

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

Linearità/non linearità

Solriamfetol presenta una farmacocinetica lineare nell'intervallo di dosaggio 42 - 1'008 mg (circa 0,28 - 6,7 volte la dose massima raccomandata). Lo steady state (stato stazionario) si raggiunge in 3 giorni e si prevede che la mono-somministrazione giornaliera di 150 mg produca un accumulo di solriamfetol minimo (1,06 volte l'esposizione a dose singola) con valori di C_{max} e AUC_{tau} rispettivamente pari a 835 ng/mL e 8'874 ng*h/mL.

Cinetica di gruppi di pazienti speciali

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

Bambini e adolescenti

L'uso di solriamfetol nei bambini e negli adolescenti non è stato studiato.

Disfunzioni renali

Rispetto ai soggetti con funzionalità renale nella norma (eGFR \geq 90 mL/min/1,73 m²), l'AUC di solriamfetol è risultata più elevata di circa 1,5, 2,3 e 4,4 volte e il $t_{1/2}$ è aumentato di circa 1,2, 1,9 e 3,9 volte nei pazienti con compromissione renale rispettivamente lieve (eGFR 60-89 mL/min/1,73 m²), moderata (eGFR 30-59 mL/min/1,73 m²) o severa (eGFR $<$ 30 mL/min/1,73 m²). In generale, i valori medi di C_{max} e mediani di T_{max} non erano influenzati dalla compromissione renale.

Rispetto ai soggetti con funzionalità renale nella norma (eGFR \geq 90 mL/min/1,73 m²), l'AUC di solriamfetol è risultata più elevata rispettivamente di circa 6,2 e 4,6 volte nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale (End Stage Renal Disease, ESRD) senza emodialisi e nei pazienti con ESRD sottoposti a emodialisi, mentre il $t_{1/2}$ è aumentato di almeno 13 volte. L'uso di SUNOSI non è raccomandato nei pazienti con ESRD. Nei pazienti con ESRD, in media il 21% di solriamfetol è stato eliminato mediante emodialisi.

Disturbi della funzionalità epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Dati preclinici

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

Tossicità per somministrazione ripetuta

Studi di tossicità a dosi ripetute con applicazione orale giornaliera sono stati condotti nei topi (durata 3 mesi, NOAEL [No Observed Adverse Effect Level] 17 mg/kg/giorno), nei ratti (durata 6 mesi con un periodo di recupero di 3 mesi, NOAEL non stabilito, LOAEL [Lowest Observed Adverse Effect Level] 29 mg/kg/giorno) e nei cani (durata 12 mesi con un periodo di recupero di 3 mesi, NOAEL non stabilito, LOAEL 8 mg/kg/giorno). I fattori di sicurezza per solriamfetol basati sull'AUC, derivati da questi studi (sulla base di un confronto con l'AUC clinica alla dose umana massima raccomandata di 150 mg/giorno), erano $<$ 1 per i topi (sulla base del NOAEL) e $<$ 2 per i ratti e i cani (sulla base del LOAEL), principalmente a causa degli accentuati effetti farmacologici di solriamfetol sull'attività del sistema nervoso centrale (SNC).

Cancerogenicità

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

Tossicità per la riproduzione

Sviluppo embrionofetale

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

Sviluppo prenatale e postnatale

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

Altri dati

Studi in animali giovani

In uno studio registrativo di tossicità in ratti giovani, solriamfetol è stato somministrato per via orale mediante sonda transesofagea una volta al giorno dal 21° al 111° giorno di vita. Al termine del trattamento e durante un periodo di recupero di 10 settimane, sono stati osservati mortalità, segni clinici lievi, peso corporeo ridotto e aumenti di peso corporeo ridotti, diminuita assunzione di cibo, maturità sessuale ritardata nelle femmine ed elevati livelli di fosforo sierico. Non si sono verificati effetti associati a solriamfetol sulle valutazioni comportamentali, il ciclo di estro, l'accoppiamento e la fertilità, gli esami oculistici, l'ematologia o la coagulazione, i risultati macroscopici alla necropsia, gli esami ovarici e uterini, gli esami dello sperma, il peso degli organi, la lunghezza del femore o l'istopatologia. Da un esame neuropatologico approfondito non sono emerse variazioni di peso del cervello, delle misurazioni macroscopiche o morfometriche del cervello, dei risultati istopatologici di cervello, midollo spinale, nervi cranici, gangli spinali, nervi spinali dorsali e ventrali, nervi periferici, muscoli scheletrici o occhi. In termini di tossicità generale, la dose senza effetti avversi (NOAEL) nei ratti giovani è associata a esposizioni plasmatiche (AUC) nell'uomo corrispondenti a circa due volte l'esposizione alla dose massima raccomandata. Il rapporto di esposizione ratto/uomo (AUC) al livello senza effetti avversi osservati sulla crescita e lo sviluppo è rispettivamente di circa 24 e 2,4 per maschi e femmine.

Altre indicazioni

Stabilità

Il medicamento non deve essere utilizzato oltre la data indicata con «EXP» sul contenitore.

Indicazioni particolari concernenti l'immagazzinamento

Non conservare a temperature superiori a 25°C.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Indicazioni per la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Numero dell'omologazione

68177 (Swissmedic)

Confezioni

SUNOSI 75 mg: Confezione da 28 compresse rivestite con film (divisibili) [B]

SUNOSI 150 mg: Confezione da 28 compresse rivestite con film [B]

Titolare dell'omologazione

Clinipace AG
Chriesbaumstrasse 2
8604 Volketswil
Zürich
Svizzera

Fabbricante

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
Irlanda

Stato dell'informazione

Luglio 2021