

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sunosi 75 mg potahované tablety
Sunosi 150 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Sunosi 75 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje solriamfetoli hydrochloridum, což odpovídá solriamfetolum 75 mg.

Sunosi 150 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje solriamfetoli hydrochloridum, což odpovídá solriamfetolum 150 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Sunosi 75 mg potahované tablety

Žlutá až tmavě žlutá, podlouhlá tableta o rozměrech 7,6 mm × 4,4 mm, s vyraženým „75“ na jedné straně a půlicí rýhou na druhé straně.
Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Sunosi 150 mg potahované tablety

Žlutá, podlouhlá tableta o rozměrech 9,5 mm × 5,6 mm, s vyraženým „150“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Sunosi je indikován ke zlepšení bdělosti a zmírnění nadměrné denní ospalosti u dospělých pacientů s narkolepsií (s kataplexií nebo bez kataplexie).

Přípravek Sunosi je indikován ke zlepšení bdělosti a zmírnění nadměrné denní ospalosti (*excessive daytime sleepiness*, EDS) u dospělých pacientů s obstrukční spánkovou apnoe (*obstructive sleep apnoea*, OSA), jejichž EDS nebyla uspokojivě léčena pomocí primární terapie OSA, např. pomocí kontinuálního pozitivního tlaku v dýchacích cestách (*continuous positive airway pressure*, CPAP).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena pod vedením zdravotnického pracovníka se zkušenostmi s léčbou narkolepsie nebo OSA.

Přípravek Sunosi není určen k léčbě základního obstrukčního onemocnění u pacientů s OSA. U těchto pacientů se má zachovat primární terapie OSA.

Před zahájením léčby solriamfetolem se mají vyšetřit krevní tlak a srdeční frekvence a jejich hodnoty je nutné během léčby, především po zvýšení dávky, pravidelně sledovat. Preexistující hypertenzi je nutné před zahájením léčby solriamfetolem zaléčit a při léčbě pacientů s vyšším rizikem závažných kardiovaskulárních nežádoucích příhod (*major adverse cardiovascular event*, MACE), především pacientů s preexistující hypertenzí, diagnostikovanými kardiovaskulárními nebo cerebrovaskulárními onemocněními, a starších pacientů je nutné postupovat s opatrností.

Pravidelně hodnotěte potřebu kontinuální léčby solriamfetolem. Pokud se u pacienta vyskytne zvýšení krevního tlaku nebo srdeční frekvence, které není zvládnutelné snížením dávky solriamfetolu nebo jinou vhodnou lékařskou intervencí, zvažte ukončení léčby solriamfetolem. Při souběžném použití jiných léčivých přípravků, které zvyšují krevní tlak a srdeční frekvenci, postupujte s opatrností (viz bod 4.5).

Dávkování

Narkolepsie

Doporučená počáteční dávka přípravku je 75 mg jednou denně po probuzení. Pokud je to klinicky indikováno u pacientů s ospalostí závažnějšího stupně, je možné zvážit podání počáteční dávky 150 mg.

V závislosti na klinické odpovědi lze dávku titrovat na vyšší úroveň zdvojnásobováním dávky v intervalech nejméně 3 dnů, přičemž maximální doporučená denní dávka je 150 mg jednou denně.

OSA

Doporučená počáteční dávka přípravku je 37,5 mg jednou denně po probuzení. V závislosti na klinické odpovědi lze dávku titrovat na vyšší úroveň zdvojnásobováním dávky v intervalech nejméně 3 dnů, přičemž maximální doporučená denní dávka je 150 mg jednou denně.

Přípravek Sunosi je možné užívat s jídlem nebo bez jídla.

Přípravek Sunosi se nemá užívat méně než 9 hodin před spaním, protože může ovlivnit noční spánek.

Dlouhodobé použití

U pacientů, kterým byl předepsán solriamfetol, je během dlouhodobé léčby nezbytné opakovaně posuzovat nutnost další léčby a vhodné dávkování.

Zvláštní populace

Starší pacienti (> 65 let)

U starších pacientů je k dispozici omezené množství údajů. V této populaci lze zvážit použití nižších dávek a důsledné sledování (viz bod 4.4). Solriamfetol se eliminuje převážně ledvinami a vzhledem k větší pravděpodobnosti snížené funkce ledvin u starších pacientů může být nezbytné u těchto pacientů dávku upravit v závislosti na clearance kreatininu.

Porucha funkce ledvin

Lehká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu 60 - 89 ml/min): Není nutná úprava dávky.

Středně těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu 30 - 59 ml/min): Doporučená počáteční dávka přípravku je 37,5 mg jednou denně. Dávku lze po 5 dnech zvýšit na maximálně 75 mg jednou denně.

Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu 15 - 29 ml/min): Doporučená dávka přípravku je 37,5 mg jednou denně.

Terminální stadium renálního onemocnění (clearance kreatininu < 15 ml/min): Použití solriamfetolu se u pacientů s terminálním stadiem renálního onemocnění (*end stage renal disease*, ESRD) nedoporučuje.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Sunosi u dětí a dospívajících (<18 let) nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Sunosi je určen k perorálnímu podání.

Podání dávky 37,5 mg lze docílit rozpůlením tablety o síle 75 mg za použití půlicí rýhy.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Infarkt myokardu v posledním roce, nestabilní angina pectoris, nekontrolovaná hypertenze, závažné srdeční arytmie a jiné závažné srdeční poruchy.
- Souběžné podávání inhibitorů monoaminoxidázy (IMAO) nebo použití v období 14 dnů po ukončení léčby IMAO (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Psychiatrické příznaky

Solriamfetol nebyl hodnocen u pacientů s psychotickou nebo bipolární poruchou v anamnéze nebo v současnosti. Při léčbě těchto pacientů je nutné vzhledem k psychiatrickým nežádoucím účinkům, které mohou exacerbovat příznaky (např. manické epizody) preexistujících psychiatrických poruch, postupovat s opatrností.

Pacienty léčené solriamfetolem je nutné pečlivě sledovat s ohledem na nežádoucí účinky, např. úzkost, insomnií a podrážděnost. Tyto nežádoucí účinky byly často pozorovány při zahajování léčby, ale při další léčbě zpravidla vymizely. V případě, že tyto příznaky přetrvávají nebo se zhorší, je nutné zvážit snížení dávky nebo ukončení léčby.

Krevní tlak a srdeční frekvence

Analýzy údajů z klinických hodnocení prokázaly, že léčba solriamfetolem zvyšuje systolický krevní tlak, diastolický krevní tlak a srdeční frekvenci v závislosti na dávce.

Epidemiologické údaje naznačují, že chronická zvýšení krevního tlaku zvyšují riziko závažné kardiovaskulární nežádoucí příhody (MACE), včetně cévní mozkové příhody, infarktu myokardu nebo kardiovaskulárního úmrtí. Míra zvýšení absolutního rizika závisí na zvýšení krevního tlaku a základním riziku MACE v léčených populacích. U mnoha pacientů s narkolepsií a OSA se vyskytuje několik rizikových faktorů MACE, včetně hypertenze, diabetu, hyperlipidemie a vysokého indexu tělesné hmotnosti (BMI).

Použití přípravku u pacientů s nestabilním kardiovaskulárním onemocněním, závažnou srdeční arytmií a jinými závažnými srdečními obtížemi je kontraindikované (viz bod 4.3).

U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin může být vyšší riziko zvýšení krevního tlaku a srdeční frekvence z důvodu prodlouženého poločasu solriamfetolu.

Abúzus

Přípravek Sunosi byl hodnocen ve studii hodnotící potenciál pro abúzus u člověka a byl prokázán nízký potenciál pro abúzus. Výsledky této studie prokázaly, že skóre libého pocitu po droze/léku (*drug liking score*) solriamfetolu je vyšší než u placeba, ale všeobecně podobné nebo nižší než u fenterminu (slabé stimulantium). Při léčbě pacientů, kteří mají v anamnéze abúzus stimulantu (např. metylfenidátu, amfetaminu) nebo alkoholu, je nutné postupovat s opatrností a tyto pacienty je nutné sledovat s ohledem na výskyt známek nesprávného používání nebo abúzu solriamfetolu.

Glaukom s uzavřeným úhlem

U pacientů užívajících solriamfetol se může objevit mydriáza. U pacientů se zvýšeným nitroočním tlakem nebo s rizikem rozvoje glaukomu s uzavřeným úhlem je nutné postupovat s opatrností.

Ženy ve fertilním věku nebo jejich partneři

Ženy ve fertilním věku nebo jejich partneři musí během léčby solriamfetolem používat účinnou metodu antikoncepce (viz bod 4.6).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí (viz bod 5.2).

Solriamfetol se nesmí podávat souběžně s IMAO ani v období 14 dnů od ukončení léčby IMAO, protože to může zvýšit riziko hypertenzních reakcí (viz bod 4.3).

Souběžné použití léčivých přípravků, které zvyšují krevní tlak a srdeční frekvenci, je možné pouze s opatrností (viz bod 4.4).

Použití léčivých přípravků, které zvyšují hladiny dopaminu nebo se přímo váží na dopaminové receptory, může vyústit ve farmakokinetické interakce se solriamfetolem. Při souběžném použití takových léčivých přípravků se má postupovat s opatrností.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání solriamfetolu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání přípravku Sunosi se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se solriamfetol vylučuje do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech prokázaly, že se solriamfetol vylučuje do mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Sunosi.

Fertilita

Účinky solriamfetolu nejsou u člověka známy. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

U pacientů užívajících solriamfetol ve stabilních dávkách lze očekávat malý vliv na schopnost řídit. Po podání solriamfetolu se mohou vyskytnout závrať a porucha pozornosti (viz bod 4.8).

Pacienti s abnormální hladinou ospalosti, kteří užívají solriamfetol, mají být upozorněni na to, že hladina jejich bdělosti se již nemusí vrátit k normálu. Pacienty s nadměrnou denní ospalostí, včetně těch, kteří užívají solriamfetol, je nutné pravidelně vyšetřovat za účelem zjištění stupně ospalosti a případně jim má být doporučeno, aby neřídili vozidla a neprováděli jiné potenciálně nebezpečné aktivity, především na začátku léčby nebo při změně dávky.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly bolest hlavy (11,1 %), nauzea (6,6 %) a snížená chuť k jídlu (6,8 %).

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Frekvence výskytu nežádoucích účinků je definována za použití této konvence databáze MedDRA: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Frekvence
Poruchy metabolismu a výživy	Snížená chuť k jídlu	Časté
Psychiatrické poruchy	Úzkost	Časté
	Insomnie	Časté
	Podrážděnost	Časté
	Bruxismus	Časté
	Agitovanost	Méně časté
	Neklid	Méně časté
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Velmi časté
	Závrať	Časté
	Porucha pozornosti	Méně časté
	Tremor	Méně časté
Srdeční poruchy	Palpitace	Časté
	Tachykardie	Méně časté
Cévní poruchy	Hypertenze	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel	Časté
	Dyspnoe	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Časté
	Průjem	Časté
	Sucho v ústech	Časté
	Bolest břicha	Časté
	Zácpa	Časté
	Zvracení	Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Hyperhidróza	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pocit nervozity	Časté
	Hrudní diskomfort	Časté
	Bolest na hrudi	Méně časté
	Žízeň	Méně časté
Vyšetření	Zvýšená srdeční frekvence	Méně časté
	Zvýšený krevní tlak	Časté
	Snížená tělesná hmotnost	Méně časté

Popis vybraných nežádoucích účinků

Zahájení léčby

Většina z nejčastěji hlášených nežádoucích účinků se objevila během prvních 2 týdnů po zahájení léčby a u většiny pacientů tyto nežádoucí účinky vymizely, přičemž medián doby trvání byl kratší než 2 týdny.

Nežádoucí účinky závislé na dávce

V klinických hodnoceních v délce 12 týdnů, ve kterých se porovnával solriamfetol v dávkách 37,5 mg, 75 mg a 150 mg denně s placebem, byly tyto nežádoucí účinky závislé na dávce: bolest hlavy, nauzea, snížená chuť k jídlu, úzkost, průjem a sucho v ústech. Souvislost s dávkou byla obecně podobná u pacientů s OSA a u narkoleptických pacientů. Některé příhody, např. úzkost, insomnie, podrážděnost a agitovanost, byly často pozorovány během zahajování léčby, ale při pokračování léčby měly ustupující tendenci. Pokud tyto příznaky přetrvávají nebo se zhoršují, má se zvážit snížení dávky nebo ukončení podávání solrimafetolu (viz bod 4.4).

Ukončení léčby

V placebem kontrolovaných klinických hodnoceních v délce 12 týdnů ukončilo léčbu solriamfetolem 11 pacientů z 396 pacientů (3 %) z důvodu nežádoucího účinku v porovnání s 1 z 226 pacientů (< 1 %), kteří užívali placebo. Nežádoucími účinky, které vedly k ukončení léčby, objevily se u více než jednoho pacienta léčeného solriamfetolem a vyskytovaly se ve vyšší míře než u pacientů léčených placebem, byly úzkost, palpitace a neklid, přičemž všechny se vyskytovaly s frekvencí nižší než 1 %.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V klinických studiích nebyly hlášeny případy předávkování solriamfetolem.

U zdravých dobrovolníků se vyskytl jeden případ nežádoucího účinku lehké tardivní dyskineze a jeden případ nežádoucího účinku středně těžké akatizie, které se vyskytly při podání supratherapeutické dávky 900 mg; příznaky odezněly po ukončení léčby.

Specifické antidotum není k dispozici. V případě neúmyslného předávkování musí být podle potřeby zajištěna symptomatická a podpůrná léčba a pacienty je nutné pečlivě sledovat.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psychoanaleptika, centrálně působící sympatomimetika, ATC kód: N06BA14

Mechanismus účinku

Mechanismus, kterým solriamfetol u pacientů s nadměrnou denní ospalostí spojenou s narkolepsií nebo obstrukční spánkovou apnoe zlepšuje bdělost, není zcela objasněn. Nicméně jeho účinnost by mohla být zprostředkována jeho aktivitou selektivního inhibitoru zpětného vychytávání dopaminu a norepinefrinu (noradrenalinu) (*dopamine and norepinephrine reuptake inhibitor*, DNRI).

Farmakodynamické účinky

Údaje *in vitro*

V pokusech vazby buněk exprimujících klonované lidské receptory/transportéry na radioligandy vykazoval solriamfetol afinitu k dopaminovému transportéru (replikát $K_i = 6,3$ a $14,2 \mu\text{M}$) a norepinefrinovému (noradrenalinovému) transportéru (replikát $K_i = 3,7$ a $> 10 \mu\text{M}$), ale nebyla pozorována významná afinita k serotoninovému transportéru. Solriamfetol v těchto buňkách inhiboval zpětné vychytávání dopaminu (replikát $\text{IC}_{50} = 2,9$ a $6,4 \mu\text{M}$) a norepinefrinu (noradrenalinu) ($\text{IC}_{50} = 4,4 \mu\text{M}$), ale nikoli serotoninu.

Údaje na zvířatech *in vivo*

Při parenterálním podávání, které mělo u potkanů za následek jasné zvýšení bdělosti, zvyšoval solriamfetol u jednotlivých zvířat hladiny dopaminu ve striatu a hladiny norepinefrinu (noradrenalinu) v prefrontálním kortexu. Nebyla prokázána významná vazba na dopaminové a norepinefrinové (noradrenalinové) transportéry u potkanů v autoradiografickém pokusu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Narkolepsie

Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrovaná studie 1 s paralelními skupinami v délce 12 týdnů zkoumala účinnost solriamfetolu u dospělých pacientů s narkolepsií (s kataplexií nebo bez kataplexie).

Pro vstup do této studie museli pacienti vykazovat nadměrnou denní ospalost (podle Epworthské škály spavosti [*Epworth Sleepiness Scale*, ESS] skóre vyšší nebo rovné 10) a potíže udržet se ve stavu bdělosti (průměrná spánková latence méně než 25 minut), podle zdokumentované průměrné hodnoty z prvních 4 hodnocení 40minutového testu udržení bdělosti (*Maintenance of Wakefulness Test*, MWT) na začátku studie.

Mírami účinnosti byly změny ve 12. týdnu oproti počáteční hodnotě ve: schopnosti zůstat vzhůru měřené pomocí průměrné spánkové latence v MWT, nadměrné denní ospalosti měřené pomocí ESS a zlepšení celkového klinického stavu posuzovaného pomocí škály celkového dojmu pacienta (*Patient Global Impression of Change*, PGIC). ESS je měřítko pravděpodobnosti upadnutí do spánku při obvyklých denních činnostech hlášená pacientem, obsahující 8 položek. PGIC je 7bodová stupnice pohybující se od „velmi velké zlepšení“ k „velmi velké zhoršení“, která hodnotí hlášení pacienta týkající se jeho klinického stavu.

Pacienti s narkolepsií byli charakterizováni zhoršenou bdělostí a nadměrnou denní ospalostí, jak ukazují skóre MWT průměrné spánkové latence, resp. skóre ESS na začátku studie (tabulka 1). Většina pacientů dříve užívala psychostimulancia. Kataplexie byla celkově přítomna přibližně u poloviny pacientů; demografické a počáteční charakteristiky byly podobné u pacientů s kataplexií i u pacientů bez kataplexie.

V této studii byli pacienti s narkolepsií randomizováni buď do skupiny užívající solriamfetol 75 mg, 150 mg nebo 300 mg (dvojnásobná maximální doporučená denní dávka) nebo do skupiny užívající placebo jednou denně. Ve 12. týdnu byla ve skupině pacientů randomizovaných k léčbě dávkou 150 mg zaznamenána statisticky významná zlepšení v MWT a ESS (koprimárních cílových parametrech), a také v PGIC (klíčovém sekundárním cílovém parametru) v porovnání se skupinou, které bylo podáváno placebo. U pacientů randomizovaných k léčbě dávkou 75 mg bylo prokázáno statisticky významné zlepšení v ESS, nikoli však v MWT ani PGIC (tabulka 1). Tyto účinky byly závislé na dávce, byly pozorovány v 1. týdnu a přetrvávaly po dobu trvání studie (obrázek 1). Obecně byla při stejné dávce velikost účinku pozorovaná u pacientů se závažnějšími výchozími hladinami ospalosti menší ve srovnání s pacienty s méně závažnou hladinou ospalosti. Ve 12. týdnu pacienti, kteří byli randomizováni k léčbě solriamfetolem v dávce 150 mg, vykazovali přetrvávající zlepšení ve schopnosti zůstat během dne v bdělém stavu. Tato zlepšení byla v porovnání s placebem statisticky významná pro každé z 5 hodnocení MWT a přetrvávala přibližně 9 hodin po užití dávky. Byla pozorována zlepšení ve schopnosti provádět každodenní činnosti závislá na dávce, která se hodnotila

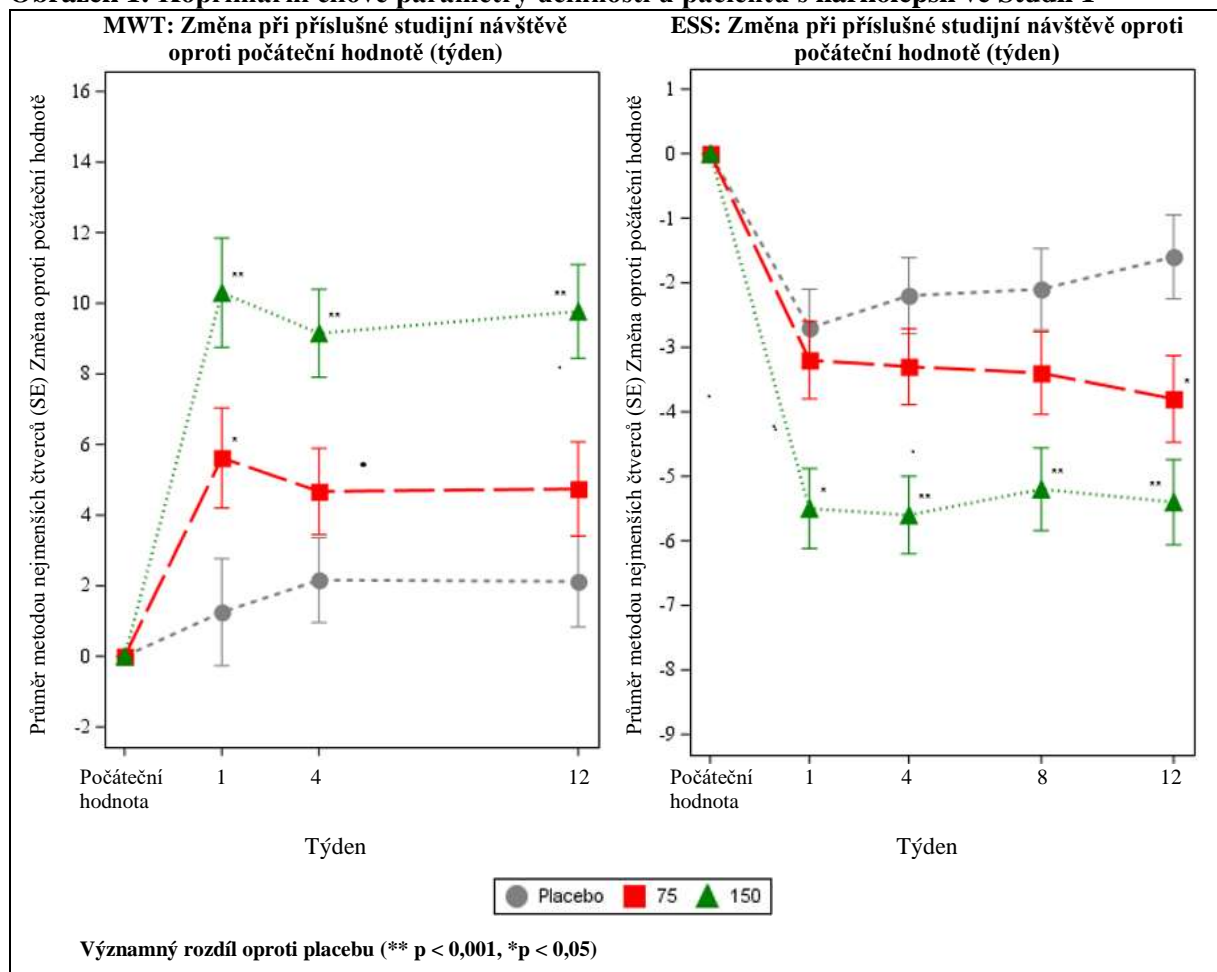
pomocí dotazníku *Functional Outcomes of Sleep Questionnaire Short Version* (FOSQ-10). Dávky nad 150 mg denně neposkytují dostatečné zvýšení účinnosti na vyvážení nežádoucích účinků závislých na dávce.

Noční spánek, hodnocený pomocí polysomnografie, nebyl užíváním solriamfetolu ovlivněn.

Tabulka 1. Přehled výsledků účinnosti ve Studii 1 ve 12. týdnu u pacientů s narkolepsií

	Léčebné skupiny (n)	Průměrné výchozí skóre (SD)	Průměrná změna oproti počáteční hodnotě	Rozdíl oproti placebo (95% CI)	P - hodnota
MWT (min)	<i>Studie 1</i> Placebo (58)	6,15 (5,68)	LS Mean (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>Studie 1</i> Placebo (58)	17,3 (2,86)	LS Mean (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
		Procento pacientů se zlepšením*		Procentní rozdíl oproti placebo (95% CI)	P - hodnota
PGIc	<i>Studie 1</i> Placebo (58)	39,7 %		-	-
	Sunosi 75 mg (59)	67,8 %		28,1 (10,8; 45,5)	0,0023 [†]
	Sunosi 150 mg (55)	78,2 %		38,5 (21,9; 55,2)	<0,0001

SD = směrodatná odchylka (*Standard Deviation*); SE = směrodatná chyba (*Standard Error*); LS Mean = průměr stanovený metodou nejmenších čtverců (*Least Square Mean*); Rozdíl oproti placebo = rozdíl průměrů stanovených metodou nejmenších čtverců mezi změnami oproti počátečním hodnotám mezi léčivou látkou a placebem. Výsledky MWT vycházejí z prvních 4 hodnocení MWT a pozitivní změna oproti počáteční hodnotě představuje prodloužení doby spánkové latence. Pokud se týká ESS, negativní změna oproti počáteční hodnotě představuje zmírnění nadměrné denní ospalosti. *Procento pacientů, u kterých došlo ke zlepšení PGIc, zahrnuje pacienty, kteří hlásili velmi velké, velké a minimální zlepšení
[†]Nominální p-hodnota.

Obrázek 1: Koprímární cílové parametry účinnosti u pacientů s narkolepsií ve Studii 1

OSA

Ve Studii 2, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii s paralelními skupinami v délce 12 týdnů, byla hodnocena účinnost solriamfetolu u dospělých pacientů s OSA. Koprímární a sekundární významné cílové parametry v této studii byly stejné jako ve Studii 1. Studie 3 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie s randomizovaným odnětím léku trvající 6 týdnů, zkoumající účinnost solriamfetolu u dospělých pacientů s OSA. Měřítky účinnosti v období randomizovaného odnětí léku byly změny MWT, ESS a zhoršení celkového klinického stavu hodnoceného pomocí PGIC na konci období randomizovaného odnětí léku oproti jeho začátku.

Pro vstup do obou studií museli pacienti vykazovat nadměrnou denní ospalost (ESS skóre ≥ 10) a neschopnost zůstat v bdělém stavu (průměrná spánková latence < 30 minut, dle zdokumentované průměrné hodnoty z prvních 4 hodnocení MWT) na začátku studie. Pacienti byli vhodnými kandidáty pro účast ve studii, pokud: 1) byli aktuálně léčeni primární terapií OSA (na jakémkoli stupni adherence); 2) byli dříve léčeni primární terapií nejméně po dobu jednoho měsíce a alespoň jednou jim byla léčba upravena; nebo 3) podstoupili chirurgický zákrok ve snaze léčit základní onemocnění. Pacientům bylo doporučeno, aby v průběhu studie nadále používali svou primární terapii OSA, a to na stejné úrovni jako před vstupem do studie. Pacienti byli vyloučeni na základě primární terapie, pouze pokud odmítli vyzkoušet primární terapii, jako je CPAP, perorální prostředek nebo chirurgický zákrok za účelem léčby základního onemocnění.

Ve Studii 2 byli pacienti s OSA charakterizováni narušenou schopností zůstat v bdělém stavu a nadměrnou denní ospalostí (*excessive daytime sleepiness*, EDS), jak ukazují počáteční skóre MWT, průměrné spánkové latence a skóre ESS (tabulka 2). Přibližně 71 % pacientů bylo adherentních (např. ≥ 4 hodiny za noc ve ≥ 70 % nocí); demografické a počáteční charakteristiky byly podobné u všech pacientů, bez ohledu na adherenci k primární terapii OSA. Na začátku studie přibližně 73 % pacientů

používalo primární terapii OSA; 92 % z těchto pacientů používalo pozitivní tlak v dýchacích cestách (*positive airway pressure*, PAP).

Pacienti byli randomizováni do skupiny užívající solriamfetol v dávce 37,5 mg, 75 mg, 150 mg nebo 300 mg (dvojnásobná maximální doporučená denní dávka) jednou denně nebo do skupiny užívající placebo jednou denně. Ve 12. týdnu pacienti randomizovaní do skupin léčených dávkami 75 mg a 150 mg vykazovali statisticky významná zlepšení v MWT a ESS (koprimární cílové parametry), stejně jako v PGIc (klíčový sekundární cílový parametr) v porovnání s placebem (tabulka 2).

U pacientů randomizovaných k léčbě solriamfetolem v dávce 37,5 mg bylo prokázáno statisticky významné zlepšení na základě MWT a ESS. Tyto účinky byly pozorovány v 1. týdnu, přetrvaly po dobu trvání studie a byly závislé na dávce (obrázek 2). Ve 12. týdnu vykazovali pacienti randomizovaní do skupiny léčené přípravkem Sunosi v dávkách 75 mg a 150 mg přetrvávající zlepšení bdělosti během dne, které bylo statisticky významné v porovnání s placebem v každém z 5 hodnocení MWT a přetrvávalo přibližně po dobu 9 hodin po užití dávky. Bylo pozorováno zlepšení schopnosti provádět každodenní činnosti, stanovené pomocí FOSQ-10, závislé na dávce. Dávky nad 150 mg denně neposkytují dostatečné zvýšení účinnosti na vyvážení nežádoucích účinků závislých na dávce.

Noční spánek, hodnocený prostřednictvím polysomnografie, nebyl užíváním solriamfetolu ve Studii 2 ovlivněn. Během 12 týdnů studijního období nebyly pozorovány klinicky významné změny v používání primární terapie OSA pacienty v žádné z léčebných skupin. Adherence/neadherence k primární terapii OSA neposkytla důkaz diferenciální účinnosti.

Ve Studii 3 byly základní demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění podobné populaci ve Studii 2. Podávání bylo zahájeno na dávce 75 mg jednou denně a dávka mohla být titrována o jeden dávkovací stupeň vždy v intervalech minimálně 3 dnů podle účinnosti a snášenlivosti na 150 mg nebo 300 mg. Pacienti mohli také titrovat na nižší dávku, 75 mg nebo 150 mg. V období randomizovaného odnětí léku, které následovalo po 4 týdnech nezaslepené léčby, přetrvávalo u pacientů léčených solriamfetolem zlepšení, zatímco u pacientů léčených placebem došlo ke zhoršení (rozdíl průměrů stanovených metodou nejmenších čtverců 11,2 minuty v MWT a -4,6 v ESS; obojí $p < 0,0001$). Nižší počet pacientů léčených solriamfetolem hlásil zhoršení v PGIc (procentní rozdíl -30 %; $p = 0,0005$).

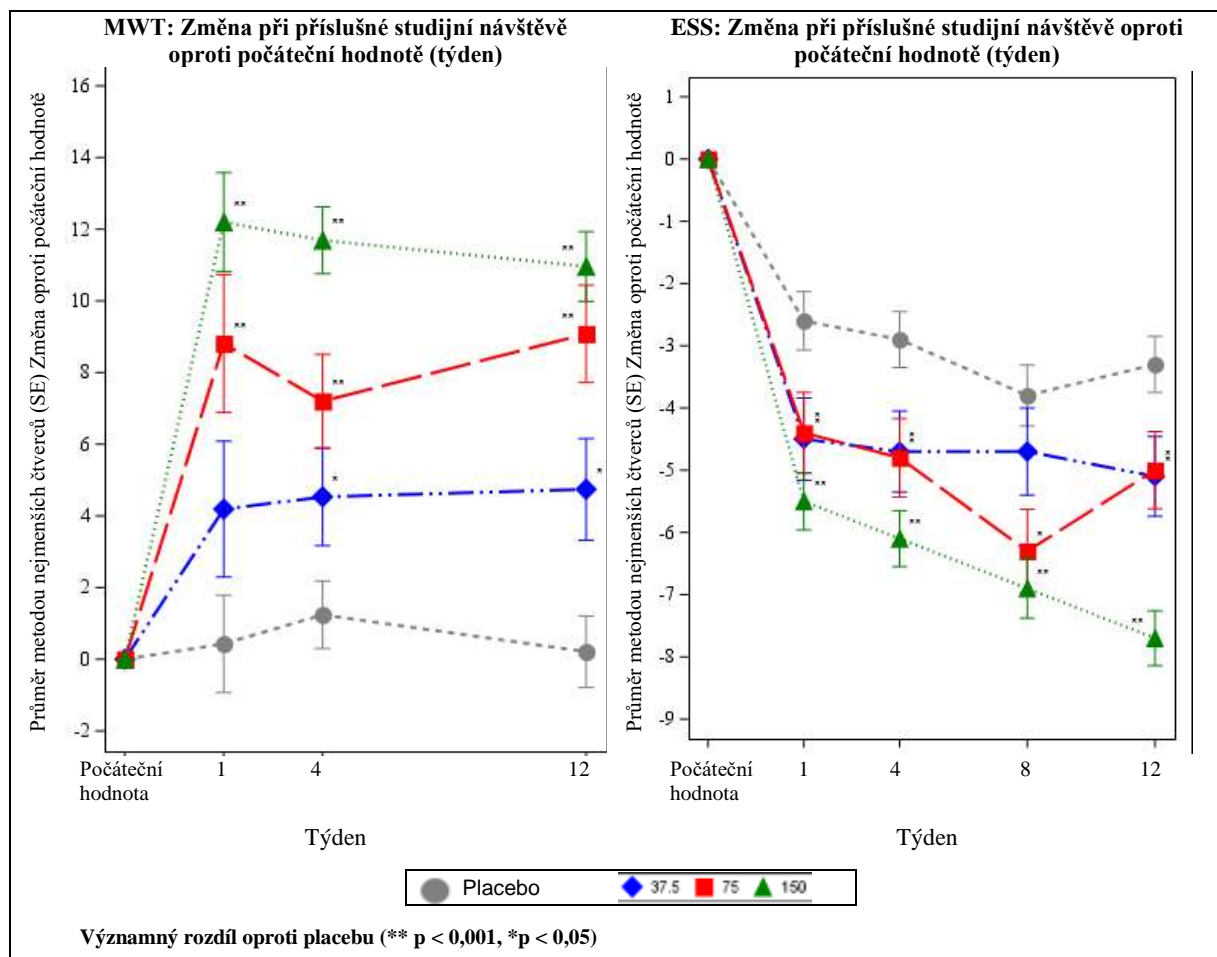
Tabulka 2. Přehled výsledků účinnosti ve Studii 2 ve 12. týdnu u pacientů s OSA

	Léčebné skupiny (n)	Průměrné výchozí skóre (SD)	Průměrná změna oproti počáteční hodnotě	Rozdíl oproti placebu (95% CI)	P - hodnota
MWT (min)	Placebo (114)	12,58 (7,14)	<u>LS Mean (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>LS Mean (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

	Léčebné skupiny (n)	Průměrné výchozí skóre (SD)	Průměrná změna oproti počáteční hodnotě	Rozdíl oproti placebu (95% CI)	P - hodnota
		Procento pacientů se zlepšením*	Procentní rozdíl oproti placebu (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 = směrodatná odchylka (*Standard Deviation*); SE = směrodatná chyba (*Standard Error*); LS Mean = průměr stanovený metodou nejmenších čtverců (*Least Square Mean*); Rozdíl oproti placebu = rozdíl průměrů stanovených metodou nejmenších čtverců mezi změnami oproti počátečním hodnotám mezi léčivou látkou a placebem. Výsledky MWT vycházejí z prvních 4 hodnocení MWT a pozitivní změna oproti počáteční hodnotě představuje prodloužení doby spánkové latence. Pokud se týká ESS, negativní změna oproti počáteční hodnotě představuje zmírnění nadměrné denní ospalosti. *Procento pacientů, u kterých došlo ke zlepšení PGIc, zahrnuje pacienty, kteří hlásili velmi velké, velké a minimální zlepšení.

Obrázek 2: Koprímární cílové parametry účinnosti u pacientů s OSA ve Studii 2



Dlouhodobá účinnost při léčbě narkolepsie a OSA

Studie 4 byla dlouhodobá studie bezpečnosti a přetrvání účinnosti s délkou léčby solriamfetolem až 1 rok, zahrnující 2 týdny placebem kontrolované randomizované odnětí léku po nejméně 6 měsících léčby solriamfetolem u dospělých pacientů s narkolepsií nebo OSA, kteří dokončili předcházející studii.

Měřítky účinnosti v období randomizovaného odnětí léku byly změny v ESS od začátku do konce období randomizovaného odnětí léku a zhoršení celkového klinického stavu hodnoceného pomocí PGIc. Zahájení podávání dávek a jejich titrace byly stejné jako ve Studii 3.

U pacientů léčených solriamfetolem přetrvávala zlepšení, zatímco u pacientů, kterým bylo podáváno placebo, došlo ke zhoršení (rozdíl průměrů stanovených metodou nejmenších čtverců -3,7 v ESS; $p < 0,0001$) během období randomizovaného odnětí léku po nejméně 6 měsících nezaslepené léčby. Nižší počet pacientů léčených solriamfetolem hlásil zhoršení v PGIC (procentní rozdíl -36,2 %; $p < 0,0001$). Tyto výsledky prokazují dlouhodobé přetrvávání účinnosti při přetrvávající léčbě solriamfetolem a zvrácení léčebného přínosu po přerušení léčby.

U pacientů, kteří používali primární terapii OSA na začátku studie, se primární terapie OSA v průběhu dlouhodobé studie nezměnila.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Sunosi u jedné nebo více podskupin pediatrické populace ve věku od 6 do méně než 18 let v symptomatické léčbě nadměrné denní ospalosti při narkolepsii (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Biologická dostupnost solriamfetolu po perorálním podání je přibližně 95 %, medián doby dosažení maximální plazmatické koncentrace t_{max} je 2 hodiny (rozmezí 1,25 až 3 hodiny) ve stavu nalačno.

Užití solriamfetolu s jídlem s vysokým obsahem tuku vedlo k minimálním změnám hodnot C_{max} a AUC, bylo však pozorováno prodloužení hodnoty t_{max} přibližně o 1 hodinu. Tyto výsledky prokazují, že solriamfetol je možné užívat bez ohledu na jídlo.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem solriamfetolu je přibližně 198,7 l, což svědčí pro extenzivní distribuci do tkání, mimo cévní kompartment. Vazba na bílkoviny krevní plazmy se v rozmezí koncentrací solriamfetolu 0,059 $\mu\text{g/ml}$ až 10,1 $\mu\text{g/ml}$ v lidské plazmě pohybovala v rozmezí od 13,3 % do 19,4 %. Průměrný poměr koncentrací v krvi a v plazmě se pohyboval v rozmezí od 1,16 do 1,29, což naznačuje, že malé množství solriamfetolu je vázáno na krevní buňky.

Biotransformace

Solriamfetol se u člověka metabolizuje v minimální míře.

Interakce

S výjimkou slabé inhibice CYP2D6 (IC_{50} 360 μM) není solriamfetol v klinicky relevantních koncentracích substrátem ani inhibitorem žádného z významných enzymů CYP a neindukuje enzymy CYP1A2, 2B6, 3A4 ani UGT1A1. Zdá se, že solriamfetol není substrátem ani inhibitorem membránových transportérů P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 ani OAT3. Solriamfetol se vylučuje převážně v nezměněné formě močí a je nízkoafinitním substrátem různých transportérů kationtových léčivých látek v ledvinách, bez silné afinity k jakémukoli jednotlivému testovanému transportéru (OCT2, MATE1, OCTN1 a OCTN2). Solriamfetol není inhibitorem renálních transportérů OCT1, MATE2-K, OCTN1 ani OCTN2, je ale slabým inhibitorem OCT2 (IC_{50} 146 μM) a MATE1 (IC_{50} 211 μM). Celkově tyto výsledky prokazují, že výskyt klinicky relevantních farmakokinetických lékových interakcí není u pacientů užívajících solriamfetol pravděpodobný.

Eliminace

Zdánlivý průměrný poločas eliminace solriamfetolu je 7,1 hodiny a zdánlivá celková clearance je přibližně 19,5 l/h. Renální clearance solriamfetolu je přibližně 18,2 l/h.

Ve studii hmotnostní bilance u člověka bylo zjištěno přibližně 95 % dávky solriamfetolu v moči v nezměněné formě a 1 % dávky nebo méně bylo detekováno v podobě méně významného inaktivního metabolitu N-acetylsolriamfetolu. Renální clearance představovala většinu zdanlivé celkové clearance a překročila clearance kreatininu přibližně 3násobně, což znamená, že aktivní tubulární sekrece původní látky je pravděpodobně hlavní eliminační cestou.

Linearita/nelinearita

Solriamfetol vykazuje lineární farmakokinetiku v celém klinickém rozmezí dávek. Ustáleného stavu se dosáhne za 3 dny a při podávání dávky 150 mg jednou denně se očekává minimální akumulace solriamfetolu (1,06násobek expozice jednorázové dávky).

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

V porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin (odhadovaná míra glomerulární filtrace [*estimated glomerular filtration rate*, eGFR] ≥ 90 ml/min/1,73 m²), byla u pacientů s lehkou (eGFR 60 - 89 ml/min/1,73 m²), středně těžkou (eGFR 30 - 59 ml/min/1,73 m²), resp. těžkou (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) poruchou funkce ledvin hodnota AUC solriamfetolu vyšší přibližně 1,5násobně, 2,3násobně, resp. 4,4násobně a hodnota t_{1/2} se zvýšila přibližně 1,2násobně, 1,9násobně, resp. 3,9násobně. Průměrná hodnota C_{max} a medián hodnot t_{max} nebyly všeobecně poruchou funkce ledvin ovlivněny.

V porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²) byla AUC solriamfetolu přibližně 6,2násobně vyšší u pacientů s ESRD bez hemodialýzy a 4,6násobně vyšší u pacientů s ESRD podstupujících hemodialýzu a hodnota t_{1/2} se zvýšila alespoň 13krát. Solriamfetol se nedoporučuje podávat pacientům s ESRD. U pacientů s ESRD bylo v průměru 21 % solriamfetolu odstraněno hemodialýzou.

Věk, pohlaví, rasa

Populační farmakokinetická analýza naznačila, že vnitřní kovariáty věk, pohlaví a rasa nemají klinicky významný vliv na farmakokinetiku solriamfetolu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií genotoxicity a samčí a samičí fertility neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie s opakovaným denním podáváním perorálních dávek byly provedeny u myši (délka trvání 3 měsíce, hodnota NOAEL 17 mg/kg/den), potkanů (délka trvání 6 měsíců s 3měsíčním zotavovacím obdobím, hodnota NOAEL nestanovena, hodnota LOAEL 29 mg/kg/den) a psů (délka trvání 12 měsíců s 3měsíčním zotavovacím obdobím, hodnota NOAEL nestanovena, hodnota LOAEL 8 mg/kg/den). Bezpečnostní faktory pro solriamfetol na základě AUC odvozené z těchto studií (na základě srovnání s klinickou AUC při maximální doporučené dávce pro člověka [*maximum recommended human dose*, MRHD] 150 mg/den) byly < 1 pro myši (na základě hodnoty NOAEL) a < 2 pro potkany a psy (na základě hodnoty LOAEL), především v důsledku přehnaných farmakologických účinků solriamfetolu na aktivitu CNS.

Byly provedeny dlouhodobé studie kancerogenity u myši, kterým byl perorálně podáván solriamfetol v dávkách 20 mg, 65 mg a 200 mg/kg/den po dobu až 104 týdnů, a u potkanů, kterým byl perorálně podáván solriamfetol v dávkách 35 mg, 80 mg a 200 mg/kg/den po dobu až 101 týdnů. V těchto celoživotních testech kancerogenity solriamfetol nezvýšil incidenci nálezů neoplazií. Bezpečnostní limity na základě AUC při vysoké dávce až do maximální doporučené dávky pro člověka (MRHD, 150 mg/den) byly přibližně 7,8 u myši a přibližně 20,7 u potkanů. S ohledem na negativní genotoxicitu a žádné zvýšení incidence nádorů v obou studiích kancerogenity lze dojít k závěru, že solriamfetol nepředstavuje pro člověka kancerogenní riziko. Ve srovnání s kontrolami byla míra

přežití snížena u myši (samců) léčených solriamfetolem, s maximem při dávce 65 mg/kg/den (bezpečnostní limit MRHD na základě AUC přibližně 2,9), ale nikoli u potkanů léčených solriamfetolem.

Embryofetální vývoj

Možné účinky na embryofetální vývoj byly zkoumány na březích samicích potkanů a králíků. Embryofetální toxicita (u potkanů zvýšený výskyt postimplantačních ztrát, zvýšený výskyt anomálií skeletu, které zahrnovaly nesprávné postavení části hrudní kosti (sternebrae) u potkanů a králíků, rotaci pánevních končetin a ohnuté kosti končetin u potkanů, a u obou druhů sníženou tělesnou hmotnost plodu) a *situs inversus* potkanů byly patrné pouze za přítomnosti maternální toxicity (snížená tělesná hmotnost). Nelze stanovit, zda byla embryotoxicita důsledkem maternální toxicity nebo přímým účinkem solriamfetolu. V distribuční studii na březích samicích potkanů byl 14C-solriamfetol detekován v plodových obalech (přibližně dvakrát více než v krvi), v placentě a v celém plodu (podobná koncentrace jako v krvi), nelze tudíž vyloučit přímý toxický účinek na plod. U potkanů jsou hranice expozice při hladině maternální a vývojové NOAEL pod hranicí lidské expozice (0,6 – 0,7 na základě AUC), zatímco u králíků jsou hranice expozice při hladině maternální a vývojové NOAEL < 6 (na základě počtu mg/m² tělesného povrchu).

Prenatální a postnatální vývoj

U potkanů hodnoty expozice (AUC) převyšující 0,6 – 0,7násobně hodnoty lidské expozice (AUC) při MRHD v průběhu březosti a laktace způsobily maternální toxicitu a měly nežádoucí účinky na růst a vývoj potomstva. Při hodnotách expozice (AUC) 8- až 12násobně převyšujících lidskou expozici (AUC) při MRHD nebyly pozorovány žádné dlouhodobé účinky na schopnost učení a paměť, ale byly sníženy indexy páření a březosti potomstva.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Hyprolóza
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Polyvinylalkohol
Makrogol
Mastek
Oxid titaničitý (E 171)
Žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky
Lahve po prvním otevření: 120 dnů

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Blistry: Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Lahve: Po otevření použijte během 4 měsíců. Uchovávejte v dobře uzavřeném obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PCTFE//Al blistr.

Balení obsahuje 7, 28 nebo 56 potahovaných tablet.

Lahev z vysokohustotního polyethylenu (HDPE) s polypropylenovým (PP) dětským bezpečnostním uzávěrem s integrovaným silikagelovým vysoušedlem. Lahev obsahuje 30 nebo 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ 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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

16. ledna 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. srpna 2020

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.