

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sunosi 75 mg comprimidos recubiertos con película
Sunosi 150 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Sunosi 75 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene clorhidrato de solriamfetol, equivalente a 75 mg de solriamfetol.

Sunosi 150 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene clorhidrato de solriamfetol, equivalente a 150 mg de solriamfetol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido)

Sunosi 75 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido oblongo de color amarillo a amarillo oscuro, de 7,6 mm × 4,4 mm, con “75” grabado en una cara y una ranura en la otra.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Sunosi 150 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido oblongo de color amarillo, de 9,5 mm × 5,6 mm, con “150” grabado en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Sunosi está indicado para mejorar la vigilia y reducir la somnolencia diurna excesiva (SDE) en pacientes adultos con narcolepsia (con o sin cataplexia).

Sunosi está indicado para mejorar la vigilia y reducir la somnolencia diurna excesiva en pacientes adultos con apnea obstructiva del sueño (AOS) cuya SDE no ha sido tratada satisfactoriamente con un tratamiento principal para la AOS, como la presión respiratoria positiva continua en la vía aérea (CPAP).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento lo debe iniciar un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de la narcolepsia o de la AOS.

Sunosi no es un tratamiento para la obstrucción subyacente de las vías respiratorias en pacientes con AOS. Se debe mantener el tratamiento principal para la AOS en estos pacientes.

Se deben evaluar la presión arterial y la frecuencia cardíaca antes de iniciar el tratamiento con solriamfetol y se deben controlar periódicamente durante el tratamiento, sobre todo después de aumentar la dosis. Se debe controlar la hipertensión preexistente antes de iniciar el tratamiento con solriamfetol y se debe tener precaución al tratar a pacientes con mayor riesgo de presentar un acontecimiento cardiovascular adverso importante (MACE), especialmente en pacientes con hipertensión preexistente, pacientes con afecciones cardiovasculares o cerebrovasculares y pacientes de edad avanzada.

Se debe evaluar periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento con solriamfetol. Si un paciente presenta aumentos de la presión arterial o de la frecuencia cardíaca que no pueden controlarse con la reducción de la dosis de solriamfetol o con otra intervención médica apropiada, se debe considerar la suspensión de solriamfetol. Se debe actuar con precaución cuando se utiliza con otros medicamentos que aumentan la presión arterial y la frecuencia cardíaca (ver sección 4.5).

Posología

Narcolepsia

La dosis inicial recomendada es de 75 mg una vez al día, al despertarse. En pacientes con niveles de somnolencia más intensos, se puede considerar una dosis inicial de 150 mg si está clínicamente indicado.

Dependiendo de la respuesta clínica, se puede ajustar la dosis a un nivel más alto duplicando la dosis a intervalos de al menos 3 días, con una dosis diaria máxima recomendada de 150 mg una vez al día.

AOS

La dosis inicial recomendada es de 37,5 mg una vez al día, al despertarse. Dependiendo de la respuesta clínica, se puede ajustar la dosis a un nivel más alto duplicando la dosis a intervalos de al menos 3 días, con una dosis diaria máxima recomendada de 150 mg una vez al día.

Sunosi se puede tomar con o sin alimentos.

Se debe evitar tomar Sunosi menos de 9 horas antes de acostarse ya que puede afectar al sueño nocturno.

Uso prolongado

Se deben evaluar periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento y la dosis apropiada durante el tratamiento prolongado en pacientes que reciben solriamfetol.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (>65 años)

Los datos disponibles en pacientes de edad avanzada son limitados. Se debe considerar el uso de dosis más bajas y un control estrecho en esta población de pacientes (ver sección 4.4). Solriamfetol se elimina principalmente por los riñones y, dado que es más probable que los pacientes de edad avanzada tengan la función renal disminuida, puede ser necesario un ajuste de la dosis en función del aclaramiento de la creatinina en estos pacientes.

Insuficiencia renal

Insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 60-89 ml/min): no es necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30-59 ml/min): la dosis inicial recomendada es de 37,5 mg una vez al día. Se puede aumentar la dosis hasta un máximo de 75 mg una vez al día tras 5 días.

Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min): la dosis recomendada es de 37,5 mg una vez al día.

Enfermedad renal terminal (aclaramiento de creatinina <15 ml/min): no se recomienda utilizar solriamfetol en pacientes con enfermedad renal terminal.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Sunosi en niños y adolescentes (<18 años). No se dispone de datos.

Forma de administración

Sunosi se administra por vía oral.

Para administrar una dosis de 37,5 mg, se puede partir un comprimido de 75 mg por la mitad utilizando la ranura.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Infarto de miocardio en el último año, angina de pecho inestable, hipertensión no controlada, arritmias cardiacas graves y otros problemas cardiacos graves.
- Uso concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o en los 14 días posteriores a la suspensión del tratamiento con IMAO (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Síntomas psiquiátricos

No se ha evaluado solriamfetol en pacientes con antecedentes o presencia de psicosis o trastornos bipolares. Se debe tener precaución al tratar a estos pacientes ya que las reacciones adversas psiquiátricas podrían exacerbar los síntomas (p. ej., episodios maníacos) de trastornos psiquiátricos preexistentes.

Se debe supervisar estrechamente a los pacientes tratados con solriamfetol por si presentan reacciones adversas como ansiedad, insomnio e irritabilidad. Estas reacciones adversas se observaron con frecuencia al inicio del tratamiento, pero tendieron a remitir al continuar el tratamiento. Si estos síntomas persisten o empeoran, se debe considerar una reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento.

Presión arterial y frecuencia cardiaca

Los análisis de los datos de los ensayos clínicos mostraron que el tratamiento con solriamfetol aumenta la presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica y la frecuencia cardiaca de forma dependiente de la dosis.

Los datos epidemiológicos muestran que los aumentos crónicos en la presión arterial elevan el riesgo de presentar un acontecimiento cardiovascular adverso importante (MACE), incluidos ictus, ataque al corazón y muerte cardiovascular. La magnitud del aumento en el riesgo absoluto va en función del aumento en la presión arterial y el riesgo subyacente de MACE en la población tratada. Muchos pacientes con narcolepsia y AOS tienen múltiples factores de riesgo de MACE, como hipertensión, diabetes, hiperlipidemia e índice de masa corporal (IMC) alto.

Está contraindicado el uso en pacientes con enfermedad cardiovascular inestable, arritmias cardíacas graves y otros problemas cardíacos graves (ver sección 4.3).

Los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave pueden correr un mayor riesgo de presentar aumentos de la presión arterial y la frecuencia cardíaca debido a la semivida prolongada de solriamfetol.

Abuso

Se evaluó Sunosi en un estudio del potencial de abuso en humanos y demostró un bajo potencial de abuso. Los resultados de este estudio clínico demostraron que las puntuaciones en cuanto al efecto placentero del medicamento fueron más altas con solriamfetol que con placebo, pero en general fueron similares o más bajas que con fentermina (un estimulante débil). Se debe tener precaución al tratar a pacientes con antecedentes de abuso de estimulantes (p. ej., metilfenidato, anfetamina) o alcohol, y se debe supervisar a estos pacientes por si presentan signos de uso indebido o abuso de solriamfetol.

Glaucoma de ángulo cerrado

Puede ocurrir midriasis en pacientes que toman solriamfetol. Se recomienda precaución en pacientes con presión intraocular aumentada o con riesgo de glaucoma de ángulo cerrado.

Mujeres en edad fértil o sus parejas

Las mujeres en edad fértil o sus parejas masculinas deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con solriamfetol (ver sección 4.6).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones (ver sección 5.2).

No se debe administrar solriamfetol de forma concomitante con IMAO o en los 14 días siguientes a la suspensión del tratamiento con IMAO ya que puede aumentar el riesgo de una reacción de hipertensión (ver sección 4.3).

El uso concomitante de medicamentos que aumentan la presión arterial y la frecuencia cardíaca se debe realizar con precaución (ver sección 4.4).

Los medicamentos que aumentan los niveles de dopamina o que se unen directamente a los receptores de la dopamina podrían ocasionar interacciones farmacodinámicas con solriamfetol. El uso concomitante de dichos medicamentos se debe realizar con precaución.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de solriamfetol en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar Sunosi durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si solriamfetol se excreta en la leche materna. Los estudios en animales muestran que solriamfetol se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Se desconocen los efectos de solriamfetol en seres humanos. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se espera que la influencia sobre la capacidad para conducir sea pequeña en pacientes que reciben dosis estables de solriamfetol. Tras la administración de solriamfetol pueden ocurrir mareos y alteración de la atención (ver sección 4.8).

Se debe advertir a los pacientes con niveles de somnolencia anómalos que toman solriamfetol que sus niveles de vigilia pueden no volver a los niveles normales. Se debe evaluar con frecuencia el grado de somnolencia a los pacientes con somnolencia diurna excesiva, incluidos los que toman solriamfetol, y, si procede, aconsejarles que eviten conducir o realizar cualquier otra actividad potencialmente peligrosa, especialmente al comienzo del tratamiento o cuando se modifique la dosis.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron cefalea (11,1 %), náuseas (6,6 %) y disminución del apetito (6,8 %).

Tabla de reacciones adversas

La frecuencia de las reacciones adversas se define utilizando la siguiente convención MedDRA sobre frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	Frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	Frecuentes
	Insomnio	Frecuentes
	Irritabilidad	Frecuentes
	Bruxismo	Frecuentes
	Agitación	Poco frecuentes
	Intranquilidad	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuentes
	Mareo	Frecuentes
	Alteración de la atención	Poco frecuentes
	Temblor	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Frecuentes
	Taquicardia	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	Hipertensión	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Frecuentes
	Disnea	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Frecuentes
	Diarrea	Frecuentes
	Boca seca	Frecuentes
	Dolor abdominal	Frecuentes
	Estreñimiento	Frecuentes
	Vómitos	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sensación de inquietud	Frecuentes
	Molestia en el pecho	Frecuentes
	Dolor torácico	Poco frecuentes
	Sed	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Frecuencia cardíaca aumentada	Poco frecuentes
	Presión arterial aumentada	Frecuentes
	Peso disminuido	Poco frecuentes

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Inicio del tratamiento

La mayoría de las reacciones adversas notificadas con más frecuencia se produjeron dentro de las primeras 2 semanas desde el inicio del tratamiento y se resolvieron en la mayoría de los pacientes con una mediana de duración inferior a 2 semanas.

Reacciones adversas dependientes de la dosis

En los ensayos clínicos de 12 semanas de duración donde se compararon dosis de 37,5 mg, 75 mg y 150 mg/día de solriamfetol con un placebo, se observaron las siguientes reacciones adversas relacionadas con la dosis: cefalea, náuseas, disminución del apetito, ansiedad, diarrea y boca seca. Las relaciones de las dosis fueron, por lo general, similares en los pacientes con AOS o con narcolepsia. Algunos acontecimientos, como la ansiedad, el insomnio, la irritabilidad y la agitación, se observaron con frecuencia al comienzo del tratamiento, pero tendieron a remitir con el tratamiento continuado. Si estos síntomas persisten o empeoran, se debe considerar una reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento (ver sección 4.4).

Suspensión del tratamiento

En los ensayos clínicos controlados con placebo de 12 semanas de duración, 11 de los 396 pacientes (3 %) que recibieron solriamfetol suspendieron el tratamiento debido a una reacción adversa, en comparación con 1 de los 226 pacientes (<1 %) que recibieron placebo. Las reacciones adversas que dieron lugar a la suspensión del tratamiento y que se produjeron en más de un paciente tratado con solriamfetol y con una frecuencia mayor que con placebo fueron ansiedad, palpitaciones e inquietud; todas ocurrieron con una frecuencia inferior al 1 %.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema **nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se ha notificado ningún caso de sobredosis de solriamfetol en los estudios clínicos.

En voluntarios sanos, hubo una reacción adversa de discinesia tardía leve y una reacción adversa de acatisia moderada que ocurrieron a una dosis supratrapéutica de 900 mg. Los síntomas remitieron tras suspender el tratamiento.

No hay ningún antídoto específico. En caso de sobredosis accidental, se debe proporcionar atención médica de apoyo y sintomática y se debe supervisar estrechamente a los pacientes, según proceda.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: psicoanalépticos, agentes simpaticomiméticos de acción central, código ATC: N06BA14

Mecanismo de acción

No se han caracterizado por completo los mecanismos de solriamfetol para mejorar la vigilia en los pacientes con somnolencia diurna excesiva asociada a narcolepsia o a apnea obstructiva del sueño. Sin embargo, su eficacia podría estar mediada por su actividad como inhibidor de la recaptación de dopamina y norepinefrina (noradrenalina) (IRDN).

Efectos farmacodinámicos

Datos in vitro

En los experimentos de unión a radioligandos con células que expresan receptores/transportadores humanos clonados, solriamfetol mostró afinidad por el transportador de dopamina ($K_i = 6,3$ y $14,2 \mu\text{M}$, por duplicado) y norepinefrina (noradrenalina) ($K_i = 3,7$ y $>10 \mu\text{M}$, por duplicado), pero no mostró afinidad apreciable por el transportador de serotonina. Solriamfetol inhibió la recaptación de dopamina ($CI_{50} = 2,9$ y $6,4 \mu\text{M}$, por duplicado) y norepinefrina (noradrenalina) ($CI_{50} = 4,4 \mu\text{M}$) pero no de serotonina por estas células.

Datos en animales in vivo

Con dosis parenterales que produjeron efectos evidentes que fomentaban el estado de vigilia en las ratas, solriamfetol aumentó los niveles individuales de dopamina en el cuerpo estriado y los niveles de norepinefrina (noradrenalina) en la corteza prefrontal, y no mostró una unión apreciable al transportador de dopamina y de norepinefrina (noradrenalina) de las ratas en un experimento mediante autorradiografía.

Eficacia clínica y seguridad

Narcolepsia

Estudio 1: fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos y de 12 semanas de duración, que evaluó la eficacia de solriamfetol en pacientes adultos con narcolepsia (con o sin cataplexia).

Para entrar en este estudio, los pacientes debían tener somnolencia diurna excesiva (una puntuación en la escala de somnolencia de Epworth [ESS] mayor o igual a 10) y dificultad para mantener la vigilia (latencia media del sueño inferior a 25 minutos) documentada mediante la media de las primeras 4 pruebas del test de mantenimiento de la vigilia (MWT) de 40 minutos en la visita basal.

Las variables de eficacia fueron el cambio respecto del valor basal hasta la semana 12 en: la capacidad de mantener la vigilia determinada mediante la latencia media del sueño en el test MWT, la somnolencia diurna excesiva determinada mediante la escala ESS y la mejoría en el estado clínico global determinado mediante la escala de Impresión de Mejoría Global del Paciente (PGIc). La escala ESS es una determinación de 8 ítems notificada por el paciente de la probabilidad de dormirse durante las actividades normales de la vida cotidiana. La escala PGIc es una escala de 7 puntos que evalúa el cambio en el estado clínico notificado por el paciente desde “muchísimo mejor” a “muchísimo peor”.

Los pacientes con narcolepsia se caracterizaban por presentar alteración de la vigilia y somnolencia diurna excesiva, determinadas por las puntuaciones basales en la latencia media del sueño en el test MWT y la escala ESS, respectivamente (Tabla 1). La mayoría de los pacientes habían utilizado previamente psicoestimulantes. De forma global, aproximadamente la mitad de los pacientes presentaban cataplexia; las características demográficas y basales eran similares entre los pacientes con cataplexia y aquellos sin cataplexia.

En este estudio, los pacientes con narcolepsia fueron aleatorizados a recibir solriamfetol 75 mg, 150 mg o 300 mg (dos veces la dosis diaria máxima recomendada) o placebo una vez al día. En la semana 12, los pacientes aleatorizados al grupo de 150 mg mostraron mejorías estadísticamente significativas en MWT y ESS (variables coprincipales) y en PGIc (variable secundaria clave) en comparación con placebo. Los pacientes aleatorizados a recibir 75 mg mostraron una mejoría estadísticamente significativa en ESS, pero no en MWT o PGIc (Tabla 1). Estos efectos fueron dependientes de la dosis, se observaron en la semana 1 y se mantuvieron durante todo el estudio (Figura 1). En general, a las mismas dosis, se observó una magnitud menor del efecto en los pacientes con niveles basales de somnolencia más intensos en relación con aquellos cuyos niveles basales de somnolencia eran menos intensos. En la semana 12, los pacientes aleatorizados a recibir 150 mg de solriamfetol demostraron mejorías sostenidas en la vigilia durante el día que fueron estadísticamente significativas en comparación con placebo en cada una de las 5 pruebas del test MWT, que abarcaron aproximadamente 9 horas después de la administración. Se observaron mejorías dependientes de la dosis en la capacidad para realizar actividades cotidianas, determinada mediante el cuestionario de resultados funcionales del sueño, versión corta (FOSQ-10). Dosis superiores a 150 mg al día no confieren un aumento suficiente de la efectividad para compensar las reacciones adversas asociadas a la dosis.

El sueño nocturno determinado mediante polisomnografía no se vio afectado por el uso de solriamfetol.

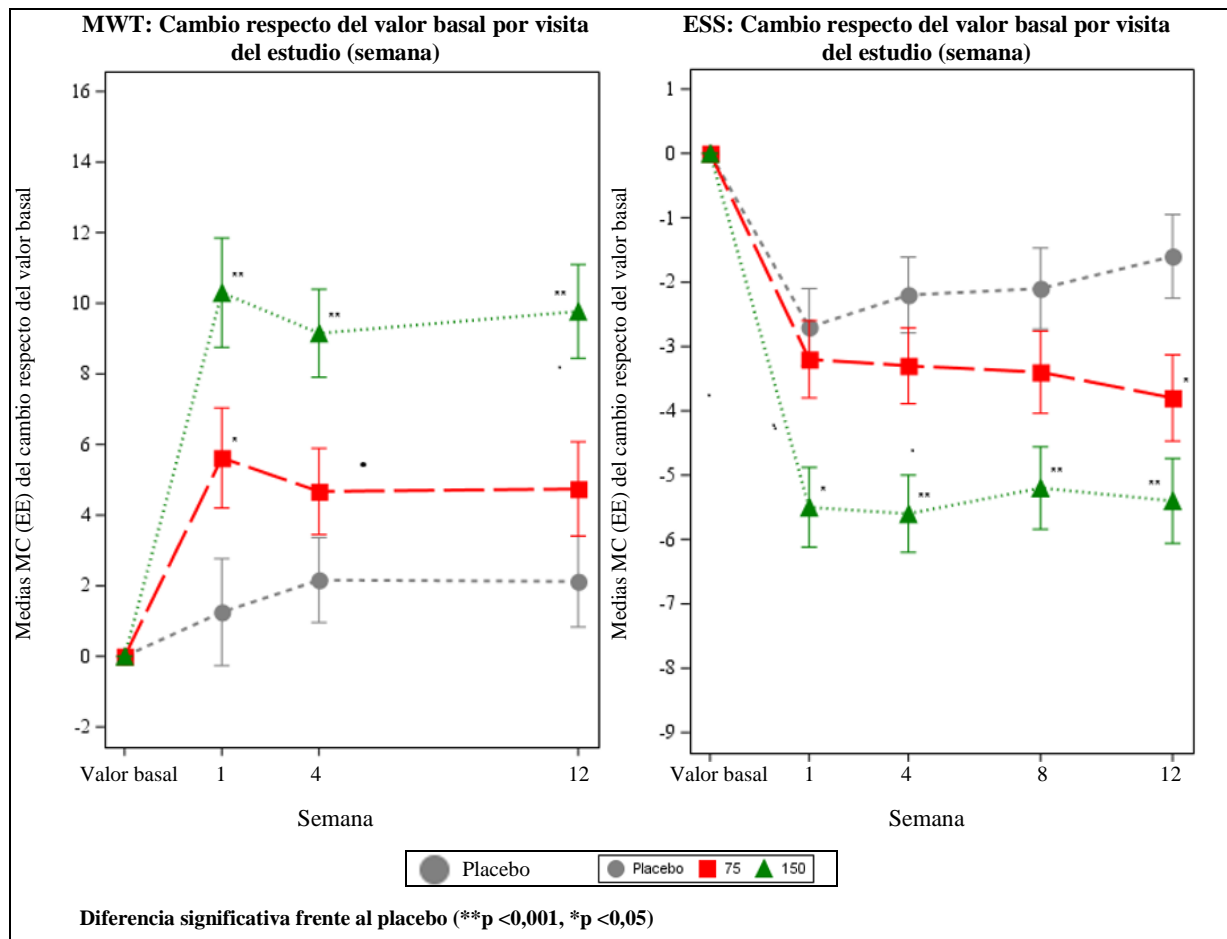
Tabla 1. Resumen de los resultados de eficacia en la semana 12 en los pacientes con narcolepsia en el Estudio 1

	Grupos de tratamiento (N)	Puntuación basal media (DE)	Cambio medio respecto del valor basal	Diferencia frente al placebo (IC del 95 %)	Valor p
	<i>Estudio 1</i>		Media MC (EE)		

MWT (min)	Placebo (58)		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>Estudio 1</i>		Media MC (EE)		
	Placebo (58)	17,3 (2,86)	-1,6 (0,65)	-	-
	Sunosi 75 mg (59)	17,3 (3,53)	-3,8 (0,67)	-2,2 (-4,0; -0,3)	0,0211
	Sunosi 150 mg (55)	17,0 (3,55)	-5,4 (0,66)	-3,8 (-5,6; -2,0)	<0,0001
		Porcentaje de pacientes con mejoría*	Diferencia porcentual frente al placebo (IC del 95 %)	Valor p	
PGIc	<i>Estudio 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	

DE = desviación estándar; EE = error estándar; media MC = media de mínimos cuadrados; diferencia frente al placebo = diferencia en la media MC en el cambio respecto del valor basal entre el medicamento activo y el placebo. Los resultados de MWT provienen de las primeras 4 pruebas del test MWT, y un cambio positivo respecto del valor basal representa una mejoría en el tiempo de latencia del sueño. En la escala ESS, un cambio negativo respecto del valor basal representa una mejoría en la somnolencia diurna excesiva. *El porcentaje de pacientes con una mejoría en la escala PGIc incluye a aquellos que notificaron mejorías de muchísimo mejor, mucho mejor y un poco mejor; [†]Valor p nominal.

Figura 1: Variables de eficacia coprincipales en pacientes con narcolepsia en el Estudio 1



AOS

Estudio 2: fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos y de 12 semanas de duración, que evaluó la eficacia de solriamfetol en pacientes adultos con AOS. Las variables coprincipales y secundarias clave en este estudio fueron idénticas a las del Estudio 1.

Estudio 3: fue un estudio de retirada aleatorizada, doble ciego, controlado con placebo y de 6 semanas de duración, que evaluó la eficacia de solriamfetol en pacientes adultos con AOS. Las variables de eficacia en el periodo de retirada aleatorizada fueron el cambio desde el comienzo hasta el final del periodo de retirada aleatorizada en el test MWT y la escala ESS, y el empeoramiento del estado clínico global evaluado mediante la escala PGIC.

Para entrar en ambos estudios, los pacientes debían tener somnolencia diurna excesiva (puntuación ≥ 10 en la escala ESS) y dificultad para mantener la vigilia (latencia media del sueño < 30 minutos documentada mediante la media de las primeras 4 pruebas del test MWT) en la visita basal. Los pacientes eran elegibles si: 1) utilizaban en la actualidad un tratamiento principal para la AOS (con cualquier nivel de cumplimiento terapéutico); 2) habían utilizado previamente un tratamiento principal durante un mínimo de un mes con al menos un ajuste documentado del tratamiento; o 3) se habían sometido a una intervención quirúrgica con intención de tratar la obstrucción subyacente. Se alentaba a los pacientes a permanecer con su tratamiento principal actual para la AOS al mismo nivel de uso durante todo el estudio. Los pacientes eran excluidos únicamente en función de su uso del tratamiento principal si se habían negado a probar un tratamiento principal como CPAP, un dispositivo oral o una intervención quirúrgica para tratar la obstrucción subyacente.

En el Estudio 2, los pacientes con AOS se caracterizaban por presentar alteración de la vigilia y somnolencia diurna excesiva (SDE), determinadas por las puntuaciones basales en la latencia media del sueño en el test MWT y la escala ESS, respectivamente (Tabla 2). Aproximadamente el 71 % de los pacientes cumplieron con el tratamiento (p. ej., ≥ 4 horas por noche en ≥ 70 % de las noches); las características demográficas y basales eran similares entre los pacientes independientemente del cumplimiento con el tratamiento principal para la AOS. En la visita basal, aproximadamente el 73 % de los pacientes utilizaban un tratamiento principal para la AOS; de estos pacientes, el 92 % utilizaba presión positiva en las vías respiratorias (PAP).

Los pacientes fueron aleatorizados a recibir solriamfetol 37,5 mg, 75 mg, 150 mg o 300 mg (dos veces la dosis diaria máxima recomendada) o placebo una vez al día. En la semana 12, los pacientes aleatorizados a los grupos de 75 mg y 150 mg mostraron mejorías estadísticamente significativas en MWT y ESS (variables coprincipales), y en PGIC (variable secundaria clave), en comparación con placebo (Tabla 2). Los pacientes aleatorizados a 37,5 mg de solriamfetol mostraron mejorías estadísticamente significativas según MWT y ESS. Estos efectos se observaron en la semana 1, se mantuvieron durante todo el estudio y fueron dependientes de la dosis (Figura 2). En la semana 12, los pacientes aleatorizados a recibir 75 mg y 150 mg de Sunosi demostraron mejorías sostenidas en la vigilia durante el día que fueron estadísticamente significativas en comparación con placebo en cada una de las 5 pruebas del test MWT, que abarcaron aproximadamente 9 horas después de la administración. Se observaron mejorías dependientes de la dosis en la capacidad para realizar actividades cotidianas, determinada mediante el FOSQ-10. Dosis superiores a 150 mg al día no confieren un aumento suficiente de la efectividad para compensar las reacciones adversas asociadas a la dosis.

El sueño nocturno determinado mediante polisomnografía no se vio afectado por el uso de solriamfetol en el Estudio 2. No se observaron cambios clínicamente significativos en el uso por parte de los pacientes del tratamiento principal para la AOS durante el periodo del estudio de 12 semanas en ningún grupo de tratamiento. El cumplimiento terapéutico/incumplimiento terapéutico con el tratamiento principal para la AOS no sugirió evidencia de diferencias en la eficacia.

En el Estudio 3, los datos demográficos y las características basales de la enfermedad eran similares a los de la población del estudio en el Estudio 2. La dosis inicial fue de 75 mg una vez al día que se podía aumentar un nivel de dosis a intervalos no menores de cada 3 días, de acuerdo con la eficacia y

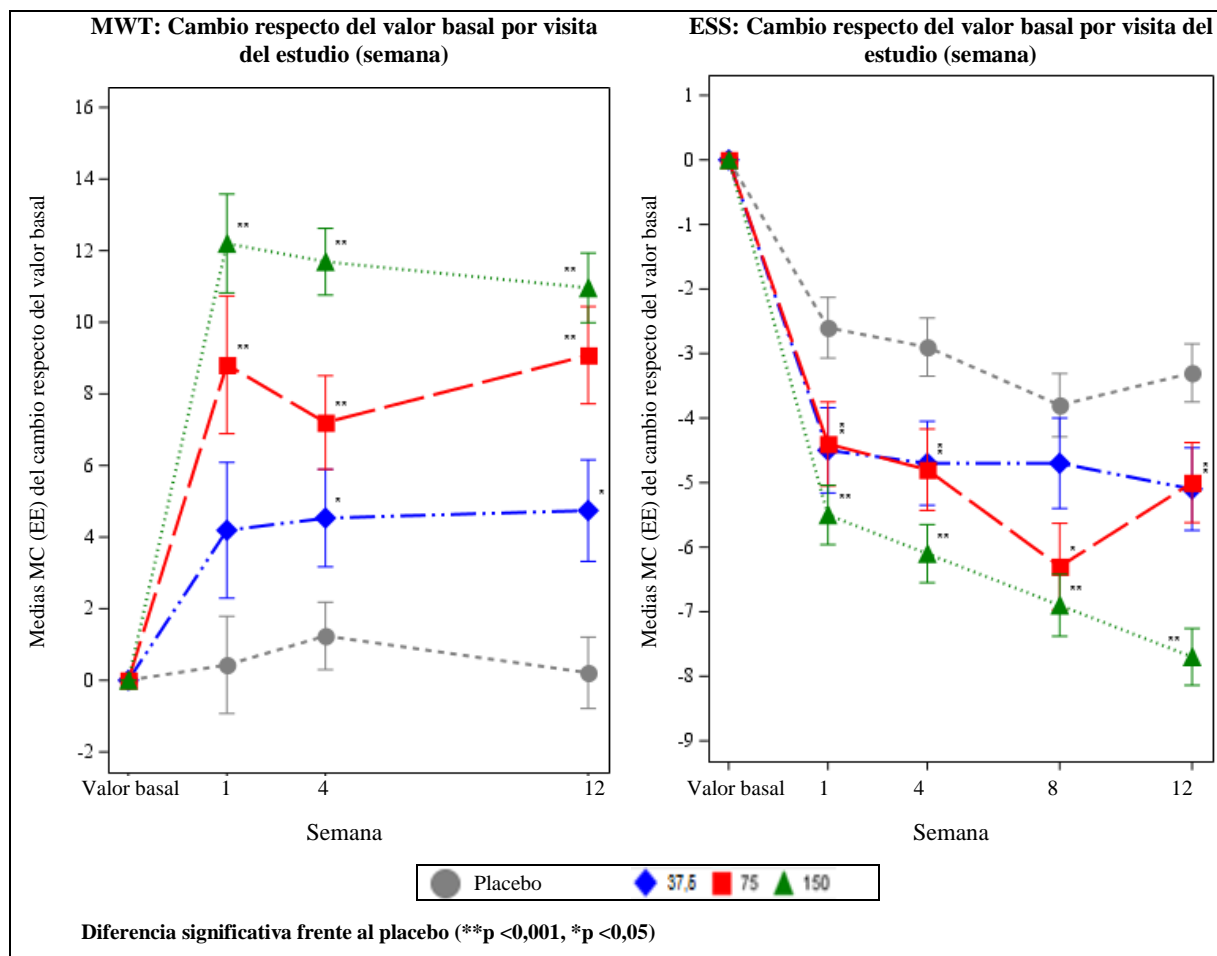
la tolerabilidad, a 150 mg o 300 mg. Se podía asimismo reducir la dosis de los pacientes a 75 mg o a 150 mg. Los pacientes tratados con solriamfetol mejoraron, mientras que los pacientes tratados con placebo empeoraron (diferencia en la media MC de 11,2 minutos en MWT y -4,6 en ESS; ambos valores $p < 0,0001$) durante el periodo de retirada aleatorizada tras 4 semanas de tratamiento abierto. Menos pacientes tratados con solriamfetol notificaron un empeoramiento en la escala PGIC (diferencia porcentual de -30 %; $p = 0,0005$).

Tabla 2. Resumen de los resultados de eficacia en la semana 12 en los pacientes con AOS en el Estudio 2

	Grupo de tratamiento (N)	Puntuación basal media (DE)	Cambio medio respecto del valor basal	Diferencia frente al placebo (IC del 95 %)	Valor p
MWT (min)	Placebo (114)	12,58 (7,14)	<u>Media MC (EE)</u> 0,21 (1,0)	-	-
	Sunosí 37,5 mg (56)	13,6 (8,15)	4,74 (1,42)	4,53 (1,16; 7,90)	0,0086
	Sunosí 75 mg (58)	12,44 (6,91)	9,08 (1,36)	8,87 (5,59; 12,14)	<0,0001
	Sunosí 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>Media MC (EE)</u> -3,3 (0,45)	-	-
	Sunosí 37,5 mg (56)	15,1 (3,53)	-5,1 (0,64)	-1,9 (-3,4; -0,3)	0,0161
	Sunosí 75 mg (58)	15,01 (3,51)	-5,0 (0,62)	-1,7 (-3,2; -0,2)	0,0233
	Sunosí 150 mg (116)	15,1 (3,37)	-7,7 (0,44)	-4,5 (-5,7; -3,2)	<0,0001
		Porcentaje de pacientes con mejoría*		Diferencia porcentual frente al placebo (IC del 95 %)	Valor p
PGIC	Placebo (114)	49,1 %		-	-
	Sunosí 37,5 mg (56)	55,4 %		6,2 (-9,69; 22,16)	0,4447
	Sunosí 75 mg (58)	72,4 %		23,3 (8,58; 38,01)	0,0035
	Sunosí 150 mg (116)	89,7 %		40,5 (29,81; 51,25)	<0,0001

DE = desviación estándar; EE = error estándar; media MC = media de mínimos cuadrados; diferencia frente al placebo = diferencia en la media MC del cambio respecto del valor basal entre el medicamento activo y el placebo. Los resultados de MWT provienen de las primeras 4 pruebas del test MWT, y un cambio positivo respecto del valor basal representa una mejoría en el tiempo de latencia del sueño. En la escala ESS, un cambio negativo respecto del valor basal representa una mejoría en la somnolencia diurna excesiva. *El porcentaje de pacientes con una mejoría en la escala PGIC incluye a aquellos que notificaron mejorías de muchísimo mejor, mucho mejor y un poco mejor.

Figura 2: Variables de eficacia coprincipales en pacientes con AOS en el Estudio 2



Eficacia a largo plazo en la narcolepsia y la AOS

El Estudio 4 fue un estudio de seguridad y de mantenimiento de la eficacia a largo plazo, de hasta un año de tratamiento con solriamfetol, que incluía un periodo de retirada aleatorizada controlado con placebo de 2 semanas de duración, tras al menos 6 meses de tratamiento con solriamfetol, en pacientes adultos con narcolepsia o AOS que habían completado un ensayo anterior.

Las variables de eficacia en el periodo de retirada aleatorizada fueron el cambio desde el comienzo hasta el final del periodo de retirada aleatorizada en la escala ESS y el empeoramiento del estado clínico global evaluado mediante la escala PGIC. El inicio y el ajuste de la dosis fueron idénticos al Estudio 3.

Los pacientes tratados con solriamfetol mejoraron, mientras que los pacientes tratados con placebo empeoraron (diferencia en la media MC de $-3,7$ con ESS; $p < 0,0001$) durante el periodo de retirada aleatorizada tras al menos 6 meses de tratamiento abierto. Menos pacientes tratados con solriamfetol notificaron un empeoramiento en la escala PGIC (diferencia porcentual de $-36,2$ %; $p < 0,0001$). Estos resultados demuestran el mantenimiento de la eficacia a largo plazo al continuar el tratamiento con solriamfetol y una reversión del beneficio del tratamiento al suspender el tratamiento.

En los pacientes que utilizaban un tratamiento principal para la AOS al comienzo del estudio, el uso del tratamiento principal para la AOS no cambió a lo largo del estudio a largo plazo.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Sunosi en uno o más grupos de la población pediátrica de 6 a

menos de 18 años en el tratamiento sintomático de la somnolencia diurna excesiva en narcolepsia (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad oral de solriamfetol es aproximadamente del 95 % y se alcanzan las concentraciones plasmáticas máximas a una mediana de $T_{máx}$ de 2 horas (intervalo de 1,25 a 3 horas) en condiciones de ayuno.

La ingesta de solriamfetol con una comida rica en grasas produjo cambios mínimos en la $C_{máx}$ y el AUC; sin embargo, se observó un retraso de aproximadamente 1 hora en el $T_{máx}$. Los resultados demuestran que solriamfetol se puede tomar independientemente de los alimentos.

Distribución

El volumen de distribución aparente de solriamfetol es de aproximadamente 198,7 l, lo que indica una distribución extensa en los tejidos más allá del compartimento vascular. La unión a proteínas plasmáticas varió del 13,3 % al 19,4 % en el intervalo de concentración de solriamfetol de 0,059 a 10,1 µg/ml en el plasma humano. La proporción media de la concentración en sangre/plasma varió de 1,16 a 1,29, lo que sugiere que la unión de solriamfetol a las células sanguíneas es pequeña.

Biotransformación

Solriamfetol se metaboliza mínimamente en los seres humanos.

Interacciones

A excepción de una inhibición débil de CYP2D6 (CI_{50} de 360 µM), solriamfetol no es un sustrato ni un inhibidor de ninguna de las enzimas CYP principales y no induce las enzimas CYP1A2, 2B6, 3A4 o UGT1A1 a concentraciones clínicamente relevantes. Solriamfetol no parece ser un sustrato ni un inhibidor de los transportadores de membrana P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 u OAT3. Solriamfetol se excreta principalmente sin alterar en la orina y es un sustrato de afinidad baja de múltiples transportadores renales de principios activos catiónicos, sin ninguna afinidad potente por ninguno de los transportadores individuales analizados (OCT2, MATE1, OCTN1 y OCTN2). Solriamfetol no es un inhibidor de los transportadores renales OCT1, MATE2-K, OCTN1 u OCTN2, pero es un inhibidor débil de OCT2 (CI_{50} de 146 µM) y MATE1 (CI_{50} de 211 µM). En su conjunto, estos resultados muestran que es poco probable que se produzcan interacciones medicamentosas FC clínicamente relevantes en los pacientes que toman solriamfetol.

Eliminación

La semivida de eliminación media aparente de solriamfetol es de 7,1 horas y el aclaramiento total aparente es de aproximadamente 19,5 l/h. El aclaramiento renal de solriamfetol es de aproximadamente 18,2 l/h.

En un estudio de balance de masas en seres humanos, aproximadamente el 95 % de la dosis se recuperó en la orina como solriamfetol sin alterar y el 1 % o menos de la dosis se recuperó como el metabolito inactivo menor N-acetil solriamfetol. El aclaramiento renal representó la mayoría del aclaramiento total aparente y superó el aclaramiento de creatinina en aproximadamente 3 veces, lo que indica que la secreción tubular activa del medicamento original probablemente sea la vía de eliminación principal.

Linealidad/No linealidad

Solriamfetol presenta una farmacocinética lineal en el intervalo de dosis clínicas. Se alcanza el estado estacionario en 3 días y se espera que la administración de 150 mg una vez al día produzca una acumulación mínima de solriamfetol (1,06 veces la exposición con una dosis única).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En comparación con los sujetos con función renal normal ($\text{FGe} \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), el AUC de solriamfetol fue aproximadamente 1,5, 2,3 y 4,4 veces más alto y el $t_{1/2}$ aumentó aproximadamente 1,2, 1,9 y 3,9 veces en pacientes con insuficiencia renal leve ($\text{FGe} 60\text{-}89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), moderada ($\text{FGe} 30\text{-}59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) o grave ($\text{FGe} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), respectivamente. En general, los valores medios de $C_{\text{máx}}$ y la mediana de los valores de $T_{\text{máx}}$ no se vieron afectados por la insuficiencia renal.

En comparación con los sujetos con función renal normal ($\text{FGe} \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), el AUC de solriamfetol fue aproximadamente 6,2 y 4,6 veces más alto, respectivamente, en pacientes con enfermedad renal terminal sin hemodiálisis y en pacientes con enfermedad renal terminal en hemodiálisis, y el $t_{1/2}$ aumentó al menos 13 veces. No se recomienda el uso de solriamfetol en pacientes con enfermedad renal terminal. En pacientes con enfermedad renal terminal, un promedio del 21 % de solriamfetol se eliminó mediante la hemodiálisis.

Edad, sexo, raza

El análisis FC poblacional indicó que las covariables intrínsecas de edad, sexo y raza no tienen efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de solriamfetol.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de genotoxicidad y de fertilidad en machos y hembras.

Se realizaron estudios de toxicidad a dosis repetidas con administración oral diaria en ratones (3 meses de duración, nivel de efecto adverso observado nulo [NOAEL] de 17 mg/kg/día), ratas (6 meses de duración, con un periodo de recuperación de 3 meses, NOAEL no establecido, nivel de efecto adverso observado más bajo [LOAEL] de 29 mg/kg/día) y perros (12 meses de duración, con un periodo de recuperación de 3 meses, NOAEL no establecido, LOAEL de 8 mg/kg/día). Los factores de seguridad en función del AUC para solriamfetol derivados de estos estudios (en función de la comparación con el AUC clínica a la dosis máxima recomendada en seres humanos de 150 mg/día) fueron de < 1 para ratones (en función del NOAEL) y de < 2 para ratas y perros (en función del LOAEL), principalmente debido a los efectos farmacológicos exagerados de solriamfetol en la actividad del SNC.

Se han realizado estudios de carcinogénesis a largo plazo en ratones tratados con dosis orales de solriamfetol de 20, 65 y 200 mg/kg/día durante un máximo de 104 semanas, y en ratas tratadas con dosis orales de solriamfetol de 35, 80 y 200 mg/kg/día durante un máximo de 101 semanas. Solriamfetol no aumentó la incidencia de hallazgos neoplásicos en estos ensayos de por vida de la carcinogénesis. Los márgenes de seguridad basados en el AUC a la dosis máxima recomendada en seres humanos (DMRH: 150 mg/día) fueron de aproximadamente 7,8 en los ratones y de aproximadamente 20,7 en las ratas. Ante la ausencia de genotoxicidad y el no aumento de la incidencia tumoral en ambos estudios de carcinogénesis, se puede concluir que solriamfetol no implica ningún riesgo carcinogénico para los seres humanos. En comparación con los grupos de control, la tasa de supervivencia disminuyó en los ratones (macho) tratados con solriamfetol, con una disminución máxima a una dosis de 65 mg/kg/día (margen de seguridad basado en el AUC a la DMRH de aproximadamente 2,9), pero no en las ratas tratadas con solriamfetol.

Desarrollo embriofetal

Se investigaron los posibles efectos en el desarrollo embriofetal en ratas y conejas preñadas. La toxicidad embriofetal (aumento de pérdidas posimplantación en las ratas, aumento de la incidencia de anomalías esqueléticas que incluyeron una alineación errónea de las esternibras en las ratas y conejos, rotación de las patas traseras y huesos doblados en las ratas, y disminución del peso de los fetos en ambas especies) y el *situs inversus* en las ratas solo fue evidente en presencia de toxicidad materna (disminución del peso corporal). No se puede determinar si la embriotoxicidad fue consecuencia de la toxicidad materna o un efecto directo de solriamfetol. En un estudio de distribución en ratas preñadas, se detectó 14C-solriamfetol en la membrana fetal (aproximadamente el doble que en la sangre), en la placenta y en el feto entero (casi similar a la de la sangre), por lo que no se puede descartar un efecto tóxico directo en el feto. En las ratas, los márgenes de exposición al nivel de efecto adverso observado nulo materno y para el desarrollo están por debajo de la exposición en seres humanos (0,6–0,7 en función del AUC) a la dosis máxima recomendada en seres humanos, mientras que en las conejas, los márgenes de exposición al nivel de efecto adverso observado nulo materno y para el desarrollo son <6 (en función del área de superficie corporal en mg/m²).

Desarrollo prenatal y posnatal

En las ratas, los niveles de exposición (AUC) por encima de 0,6–0,7 veces la exposición en seres humanos (AUC) a la dosis máxima recomendada en seres humanos durante la gestación y la lactancia causaron toxicidad materna y efectos adversos en el crecimiento y el desarrollo de las crías. Con niveles de exposición (AUC) de 8 a 12 veces la exposición en seres humanos (AUC) a la dosis máxima recomendada en seres humanos, no se observaron efectos a largo plazo en el aprendizaje y la memoria, pero hubo una reducción en los índices de apareamiento y de embarazo de las crías.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Hidroxipropilcelulosa
Estearato de magnesio

Recubrimiento con película

Alcohol polivinílico
Macrogol
Talco
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años.
Frascos tras la primera apertura: 120 días

6.4 Precauciones especiales de conservación

Blísteres: No requiere condiciones especiales de conservación.

Frascos: Una vez abierto, utilizar en el plazo de 4 meses. Mantener el envase perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/PCTFE//aluminio.

Envases que contienen 7, 28 o 56 comprimidos recubiertos con película.

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con cápsula de cierre de seguridad a prueba de niños de polipropileno (PP) con desecante de gel de sílice integrado. Cada frasco contiene 30 o 100 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

16 de enero de 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

21 Agosto 2020

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.