

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Sunosi 75 mg filmom obložene tablete
Sunosi 150 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Sunosi 75 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži solriamfetolklorid u količini koja odgovara 75 mg solriamfetola.

Sunosi 150 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži solriamfetolklorid u količini koja odgovara 150 mg solriamfetola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Sunosi 75 mg filmom obložene tablete

Žuta do tamno žuta duguljasta tableta, 7,6 mm x 4,4 mm, s utisnutom oznakom „75“ na jednoj strani i razdjelnim urezom na suprotnoj strani.
Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Sunosi 150 mg filmom obložene tablete

Žuta duguljasta tableta, 9,5 mm x 5,6 mm, s utisnutom oznakom „150“ na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Sunosi je indiciran za poboljšanje budnosti i smanjenje prekomjerne pospanosti tijekom dana u odraslih bolesnika s narkolepsijom (s katapleksijom ili bez nje).

Sunosi je indiciran za poboljšanje budnosti i smanjenje prekomjerne pospanosti tijekom dana u odraslih bolesnika s opstruktivnom apnejom u spavanju (OAS) u kojih prekomjerna pospanost tijekom dana nije bila zadovoljavajuće liječena primarnom terapijom OAS-a kao što je potpora disanju kontinuiranim pozitivnim tlakom zraka (engl. *continuous positive airway pressure*, CPAP).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti liječnik s iskustvom u liječenju narkolepsije ili OAS-a.

Sunosi nije terapija za liječenje podležće opstrukcije dišnih puteva u bolesnika s OAS-om. U tih bolesnika primarnu terapiju OAS-a treba nastaviti.

Krvni tlak i srčanu frekvenciju treba procijeniti prije početka terapije solriamfetolom, a zatim periodično pratiti tijekom liječenja i posebice nakon povišenja doze. Prije početka terapije solriamfetolom potrebno je kontrolirati već postojeću hipertenziju te je potreban oprez pri liječenju bolesnika u kojih postoji veći rizik od pojave velikih štetnih kardiovaskularnih događaja (engl. *major adverse cardiovascular event*, MACE), osobito bolesnika s već postojećom hipertenzijom, bolesnika s poznatom kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću i bolesnika starije dobi.

Potrebu za kontinuiranim liječenjem solriamfetolom treba periodično provjeravati. Ako se u bolesnika pojavi povišenje krvnog tlaka ili srčane frekvencije koje se ne može korigirati sniženjem doze solriamfetola ili drugom odgovarajućom medicinskom intervencijom, potrebno je razmotriti prestanak primjene solriamfetola. Lijekove koji povisuju krvni tlak i srčanu frekvenciju treba primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 4.5).

Doziranje

Narkolepsija

Preporučena početna doza iznosi 75 mg jedanput na dan, poslije buđenja. Ako je klinički indicirano, u bolesnika s težim stupnjem pospanosti može se razmotriti primjena početne doze od 150 mg. Ovisno o kliničkom odgovoru, dozu se može titrirati na višu razinu podvostručavanjem doze u razmacima od najmanje 3 dana, s tim da je najviša preporučena dnevna doza 150 mg jedanput na dan.

Opstruktivna apneja u spavanju (OAS)

Preporučena početna doza iznosi 37,5 mg jedanput na dan, poslije buđenja. Ovisno o kliničkom odgovoru, dozu se može titrirati na višu razinu podvostručavanjem doze u razmacima od najmanje 3 dana, s tim da je najviša preporučena dnevna doza 150 mg jedanput na dan.

Sunosi se može uzimati s hranom ili bez nje.

Potrebno je izbjegavati uzimanje lijeka Sunosi u vrijeme kada je do odlaska na spavanje preostalo manje od 9 sati, jer to može utjecati na noćno spavanje.

Dugotrajna primjena

U bolesnika kojima je solriamfetol propisan na dulje vrijeme, potrebu za nastavkom liječenja i prikladnost doze treba periodično provjeravati.

Posebne populacije

Starije osobe (>65 godina)

Za starije osobe dostupni su ograničeni podaci. U ovoj populaciji, potrebno je razmotriti primjenu nižih doza i provođenje pažljivog praćenja (vidjeti dio 4.4). Budući da se solriamfetol najvećim dijelom uklanja bubrezima, a za bolesnike starije dobi vjerojatnije je da imaju smanjenu bubrežnu funkciju, u tih će bolesnika možda biti potrebno dozu prilagoditi na temelju klirensa kreatinina.

Oštećenje bubrežne funkcije

Blago oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina 60–89 ml/min): nije potrebna prilagodba doze.

Umjereno oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina 30–59 ml/min): preporučena početna doza iznosi 37,5 mg jedanput na dan. Dozu se nakon 5 dana može povećati do najviše 75 mg jedanput na dan.

Teško oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina 15–29 ml/min): preporučena doza iznosi 37,5 mg jedanput na dan.

Završni stadij bolesti bubrega (klirens kreatinina <15 ml/min): u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega ne preporučuje se primjena solriamfetola.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Sunosi u djece i adolescenata (mlađih od 18 godina) nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Sunosi je namijenjen za primjenu kroz usta.

Primjena doze od 37,5 mg može se postići tako da se tableta od 75 mg raspolovi pomoću razdjelnog ureza.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Infarkt miokarda u proteklih godinu dana, nestabilna angina pektoris, nekontrolirana hipertenzija, ozbiljne srčane aritmije i druge ozbiljne srčane tegobe.
- Istodobna primjena inhibitora monoaminooksidaze (MAO) ili primjena lijeka unutar 14 dana nakon prestanka terapije MAO inhibitorom (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Psihijatrijski simptomi

Primjena solriamfetola nije procijenjena u bolesnika koji boluju od psihoze ili bipolarnog poremećaja ili ih imaju u anamnezi. Pri liječenju takvih bolesnika potreban je oprez zbog psihijatrijskih nuspojava koje bi mogle pogoršati simptome (npr. manične epizode) otprije prisutnih psihijatrijskih poremećaja.

Bolesnike koji se liječe solriamfetolom treba pažljivo pratiti zbog mogućeg nastanka nuspojava kao što su anksioznost, nesanica i iritabilnost. Te su nuspojave često opažene na početku liječenja, ali su obično nestajale s nastavkom liječenja. Ako ti simptomi potraju ili se pogoršaju, potrebno je razmotriti sniženje doze ili prestanak primjene.

Krvni tlak i srčana frekvencija

Analize podataka iz kliničkih ispitivanja pokazale su da terapija solriamfetolom povisuje sistolički krvni tlak, dijastolički krvni tlak i srčanu frekvenciju ovisno o dozi.

Epidemiološki podaci pokazuju da kronično povišenje krvnog tlaka povećava rizik od MACE događaja, uključujući moždani udar, srčani udar i kardiovaskularnu smrt. Koliko će apsolutni rizik biti povećan ovisi o povišenju krvnog tlaka i podležeg rizika za MACE u populaciji koja se liječi. Mnogi bolesnici s narkolepsijom i OAS-om imaju višestruke čimbenike rizika za MACE, uključujući hipertenziju, dijabetes, hiperlipidemiju i visoki indeks tjelesne mase (ITM).

Primjena je kontraindicirana u bolesnika s nestabilnom kardiovaskularnom bolešću, ozbiljnim srčanim aritmijama i drugim ozbiljnim srčanim tegobama (vidjeti dio 4.3).

Bolesnici s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije mogu biti pod većim rizikom od povišenja krvnog tlaka i srčane frekvencije zbog produljenog poluvijeka solriamfetola.

Zloupotreb

Sunosi je procijenjen u ispitivanju potencijala lijeka za zloupotreb u ljudi, i pokazalo se da je njegov potencijal za zloupotreb mali. Rezultati toga kliničkog ispitivanja pokazali su da je na ljestvici bolesnikove procjene koliko mu se sviđa lijek (engl. *Drug Liking scores*) rezultat za solriamfetol bio viši nego za placebo, ali uglavnom sličan ili niži od onoga za fentermin (slabi stimulans). Pri liječenju bolesnika s anamnezom zloupotreb stimulanasa (npr. metilfenidata, amfetamina) ili alkohola, potreban je oprez i takve bolesnike treba pratiti zbog znakova pogrešne uporabe ili zloupotreb solriamfetola.

Glaukom zatvorenog kuta

U bolesnika koji uzimaju solriamfetol može se razviti midrijaza. Savjetuje se oprez u bolesnika s povišenim očnim tlakom ili onih s rizikom od glaukoma zatvorenog kuta.

Žene reproduktivne dobi ili njihovi partneri

Žene reproduktivne dobi ili njihovi muški partneri moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije dok uzimaju solriamfetol (vidjeti dio 4.6).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija (vidjeti dio 5.2).

Solriamfetol se ne smije primjenjivati istodobno s MAO inhibitorima ili unutar 14 dana od prestanka liječenja MAO inhibitorima jer to može povećati rizik od hipertenzivne reakcije (vidjeti dio 4.3).

Istodobnu primjenu lijekova koji povećavaju krvni tlak i srčanu frekvenciju treba provoditi s oprezom (vidjeti dio 4.4).

Primjena lijekova koji povećavaju razine dopamina ili koji se vežu izravno na dopaminske receptore može dovesti do farmakodinamičkih interakcija sa solriamfetolom. Istodobnu primjenu takvih lijekova treba provoditi s oprezom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni solriamfetola u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti lijek Sunosi tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se solriamfetol u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se solriamfetol izlučuje u mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Sunosi uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Učinci solriamfetola u ljudi nisu poznati. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

U bolesnika koji uzimaju stabilne doze solriamfetola očekuje se mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima. Nakon primjene solriamfetola mogu se pojaviti omaglica i smetnje pažnje (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike s abnormalnim stupnjem pospanosti koji uzimaju solriamfetol treba upozoriti da se njihova razina budnosti možda neće vratiti na normalu. U bolesnika s prekomjernom pospanošću tijekom dana uključujući one koji uzimaju solriamfetol, stupanj pospanosti treba često provjeravati i, ako je potrebno, takve bolesnike treba upozoriti da izbjegavaju upravljanje vozilima ili neku drugu potencijalno opasnu aktivnost, osobito na početku liječenja ili nakon promjene doze.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave bile su glavobolja (11,1%), mučnina (6,6%) i smanjen apetit (6,8%).

Tablični popis nuspojava

Učestalost nuspojava definirana je na temelju sljedeće MedDRA-ine podjele učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjen apetit	često
Psihijatrijski poremećaji	anksioznost	često
	nesanica	često
	iritabilnost	često
	bruksizam	često
	agitacija	manje često
	nemir	manje često
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	vrlo često
	omaglica	često
	smetnje pažnje	manje često
	tremor	manje često
Srčani poremećaji	palpitacije	često
	tahikardija	manje često
Krvožilni poremećaji	hipertenzija	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	kašalj	često
	dispneja	manje često
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	često
	proljevi	često
	suha usta	često
	bol u abdomenu	često
	konstipacija	često
	povraćanje	često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	hiperhidroza	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	osjećaj nervoze	često
	nelagoda u prsištu	često
	bol u prsištu	manje često
	žed	manje često
Pretrage	povećana srčana frekvencija	manje često
	povišen krvni tlak	često
	smanjena tjelesna težina	manje često

Opis odabranih nuspojava

Početak liječenja

Najčešće zabilježene nuspojave većinom su se pojavile unutar prva 2 tjedna od početka liječenja, a u većine su se bolesnika povukle s medijanom trajanja kraćim od 2 tjedna.

Nuspojave ovisne o dozi

U 12-tjednim kliničkim ispitivanjima u kojima su doze solriamfetola od 37,5 mg, 75 mg i 150 mg na dan uspoređene s placebom, s dozom su bile povezane sljedeće nuspojave: glavobolja, mučnina, smanjen apetit, anksioznost, proljev i suha usta. Odnosi doza u bolesnika s OAS-om i narkolepsijom

bili su uglavnom slični. Određeni događaji kao što su anksioznost, nesanica, iritabilnost i agitacija bili su često opaženi tijekom početka liječenja, ali su obično nestajali s nastavkom liječenja. Ako ti simptomi potraju ili se pogoršaju, potrebno je razmotriti sniženje doze ili prekid liječenja (vidjeti dio 4.4).

Prekid liječenja

U 12-tjednim placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima, 11 od 396 bolesnika (3%) koji su primali solriamfetol, prekinulo je primjenu zbog nuspojave u usporedbi s 1 od 226 bolesnika (<1%) koji su primali placebo. Nuspojave koje su dovele do prestanka primjene, a pojavile su se u više od jednog bolesnika liječenog solriamfetolom te u stopi višoj nego uz placebo, bile su anksioznost, palpitacije i nemir, sve uz učestalost manju od 1%.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u u [Dodatku V](#)**.

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima nisu zabilježeni slučajevi predoziranja solriamfetolom.

U zdravih dobrovoljaca zabilježena je jedna nuspojava u obliku blage tardivne diskinezije i jedna nuspojava umjerene akatizije; obje su nastale pri suprat terapijskoj dozi od 900 mg, a simptomi su se povukli nakon prestanka liječenja.

Nema specifičnog antidota. U slučaju nehotičnog predoziranja potrebna je simptomatska i potporna medicinska skrb, a bolesnike treba pažljivo pratiti prema potrebi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psihoanaleptici, simpatomimetici s djelovanjem na središnji živčani sustav, ATK oznaka: N06BA14

Mehanizam djelovanja

Mehanizam ili mehanizmi kojima solriamfetol poboljšava budnost u bolesnika s prekomjernom pospanošću tijekom dana povezanom s narkolepsijom ili opstruktivnom apnejom u spavanju nisu u potpunosti opisani. Međutim, djelotvornost solriamfetola mogla bi biti posredovana njegovim djelovanjem kao inhibitora ponovne pohrane dopamina i norepinefrina (noradrenalina) (engl. *dopamine and norepinephrine reuptake inhibitor, DNRI*).

Farmakodinamički učinci

In vitro podaci

U pokusima s vezivanjem radioliganda za stanice koje izražavaju klonirane ljudske receptore/prijenosnike, solriamfetol je pokazao afinitet vezanja za prijenosnik dopamina (ponovljeni $K_i=6,3$ i $14,2 \mu\text{M}$) i norepinefrina (noradrenalina) (ponovljeni (*replicate*) $K_i=3,7$ i $>10 \mu\text{M}$), ali ne primjetan afinitet vezanja za prijenosnik serotonina. Solriamfetol je u tim stanicama inhibirao ponovnu pohranu dopamina (ponovljeni $IC_{50}=2,9 \mu\text{M}$ i $6,4 \mu\text{M}$) i norepinefrina (noradrenalina) ($IC_{50}=4,4 \mu\text{M}$), ali ne i serotonina.

In vivo podaci dobiveni u životinja

Pri parenteralno primijenjenim dozama koje su dovele do izrazitih učinaka poticanja budnosti u štakora, solriamfetol je povisio pojedinačne razine dopamina u strijatumu i razine norepinefrina (noradrenalina) u prefrontalnom korteksu, a nije pokazao primjetno vezanje za prijenosnik dopamina i norepinefrina (noradrenalina) u štakora u pokusu u kojem se koristila autoradiografija.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Narkolepsija

U ispitivanju 1, 12-tjednom, randomiziranom, dvostruko slijepom placebom kontroliranom ispitivanju na usporednim skupinama, procijenjena je djelotvornost solriamfetola u odraslih bolesnika s narkolepsijom (s katapleksijom ili bez nje).

Za uključivanje u ispitivanje bolesnicima su na početku, na temelju srednje vrijednosti rezultata u prva 4 ispitivanja 40-minutnog testa održavanja budnosti (engl. *Maintenance of Wakefulness Test*, MWT), morale biti potvrđene prekomjerna pospanost tijekom dana (rezultat na Epworthovoj ljestvici pospanosti *Epworth Sleepiness Scale* [ESS] veći ili jednak 10) i teškoće s održavanjem budnosti (srednja vrijednost latencije spavanja manja od 25 minuta).

Mjera djelotvornosti bila je promjena od početne vrijednosti do 12. tjedna u sljedećim parametrima: sposobnosti ostati budan, određenoj na temelju srednje vrijednosti latencije spavanja izmjerene testom održavanja budnosti (MWT), prekomjernoj pospanosti tijekom dana izmjerenoj Epworthovom ljestvicom pospanosti (ESS) i poboljšanju ukupnog kliničkog stanja izmjerenoj ljestvicom bolesnikovog općeg dojma promjene (engl. *Patient Global Impression of Change*, PGIC). Epworthova ljestvica pospanosti sadrži 8 čestica kojima se mjeri vjerojatnost padanja u san tijekom uobičajenih svakodnevnih aktivnosti prema procjeni bolesnika. Ljestvica bolesnikovog općeg dojma promjene (PGIC) sadrži 7 točaka u rasponu od „vrlo veliko poboljšanje“ do „vrlo veliko pogoršanje“, kojima se mjeri bolesnikova procjena promjene s obzirom na njegovo kliničko stanje.

Za bolesnike s narkolepsijom bila je karakteristična narušena budnost i prekomjerna pospanost danju, kako su to pokazivale početne srednje vrijednosti latencije spavanja prema MWT testu i rezultati ESS ljestvice (tablica 1). Većina bolesnika prethodno je uzimala psihostimulanse. Katapleksija je bila prisutna u približno pola bolesnika; demografski podaci i početne karakteristike bile su slične između bolesnika s katapleksijom i onih bez katapleksije.

U ovom ispitivanju, bolesnici s narkolepsijom randomizirani su u skupinu koja je primala solriamfetol 75 mg, 150 mg ili 300 mg (doza dva puta veća od maksimalne preporučene dnevne doze) ili placebo jedanput na dan. U 12. tjednu, bolesnici randomizirani u skupinu koja je primala dozu od 150 mg pokazali su statistički značajna poboljšanja u rezultatima MWT-a i ESS-a (koprimaryne mjere ishoda), a također i u rezultatu procjene PGIC (ključna sekundarna mjera ishoda) u usporedbi s placebom. Bolesnici randomizirani u skupinu koja je primala dozu od 75 mg pokazali su statistički značajno poboljšanje u rezultatima ESS-a, ali ne i MWT-a ili PGIC-a (tablica 1). Ti su učinci bili ovisni o dozi, opaženi su u 1. tjednu i održali su se tijekom čitavog ispitivanja (slika 1). Općenito gledano, opaženo je da je pri jednakim dozama veličina učinka bila manja u bolesnika s težim stupnjem pospanosti na početku nego u bolesnika u kojih je pospanost bila manje teškog stupnja. U 12. tjednu, bolesnici koji su bili randomizirani na dozu solriamfetola od 150 mg pokazali su održana poboljšanja budnosti tijekom dana, koja su bila statistički značajna u usporedbi s placebom u svih 5 ispitivanja MWT-a, a obuhvaćala su raspon od približno 9 sati nakon primjene doze. Opažena su i o dozi ovisna poboljšanja sposobnosti obavljanja svakodnevnih aktivnosti prema rezultatima skraćene verzije upitnika o funkcionalnim ishodima spavanja (engl. *Functional Outcomes of Sleep Questionnaire Short Version*, FOSQ-10). Primjenom doza iznad 150 mg na dan ne postiže se učinkovitost dovoljno veća da prevagne nad nuspojavama povezanim s dozom.

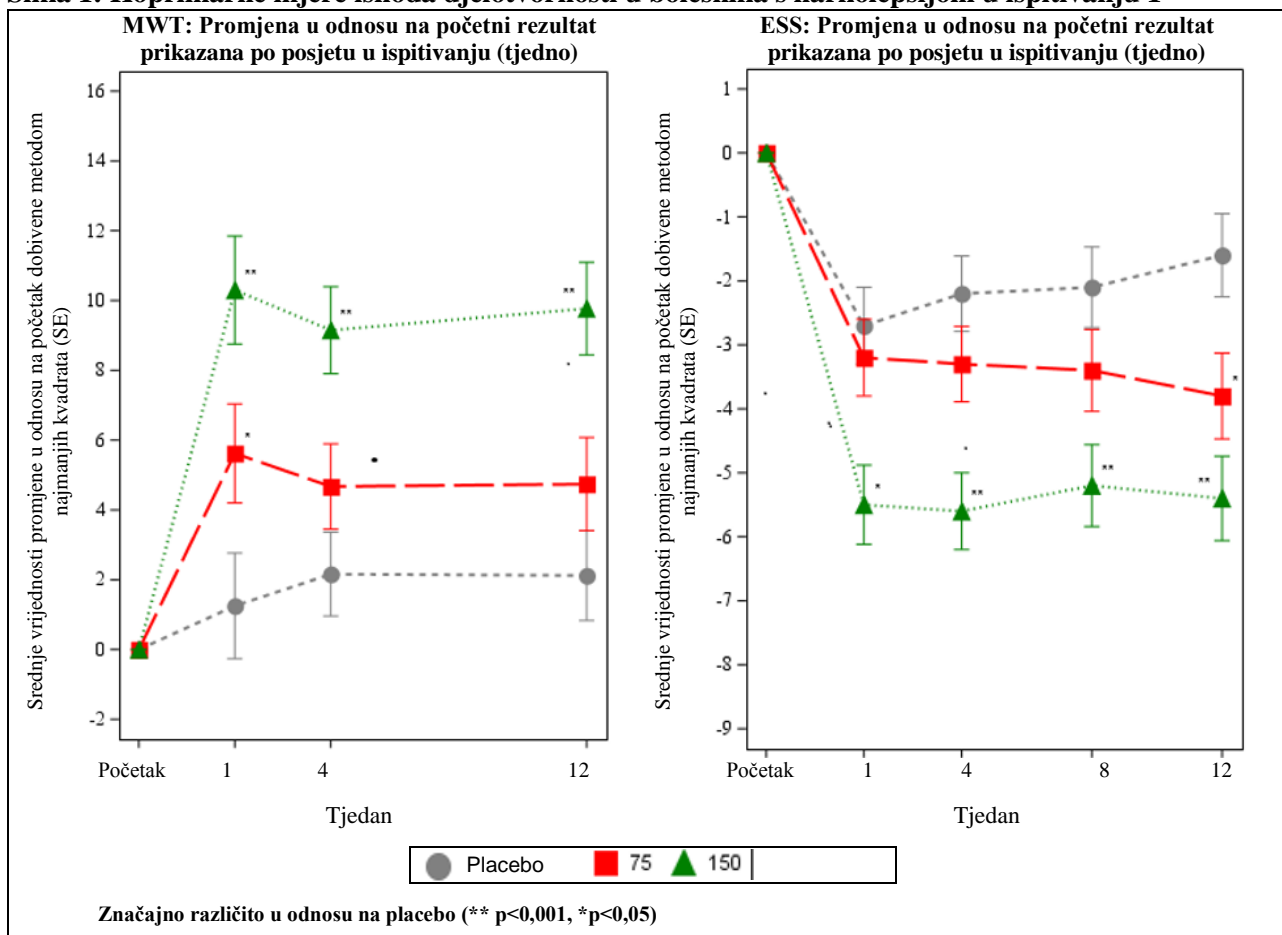
Prema polisomnografskom mjerenju, primjena solriamfetola nije utjecala na noćno spavanje.

Tablica 1: Pregled rezultata djelotvornosti u bolesnika s narkolepsijom u 12. tjednu u ispitivanju 1

	Terapijske skupine (N)	Srednja vrijednost početnog rezultata (SD)	Srednja vrijednost promjene u odnosu na početnu vrijednost	Razlika u odnosu na placebo (95% CI)	P-vrijednost
MWT (min)	<i>Ispitivanje 1</i>		<u>Srednja LS vrijednost (SE)</u>		
	Placebo (58)	6,15 (5,68)	2,12 (1,29)	-	-
	Sunosi 75 mg (59)	7,50 (5,39)	4,74 (1,34)	2,62 (-1,04; 6,28)	0,1595
	Sunosi 150 mg (55)	7,85 (5,74)	9,77 (1,33)	7,65 (3,99; 11,31)	<0,0001
ESS	<i>Ispitivanje 1</i>		<u>Srednja LS vrijednost (SE)</u>		
	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
		Postotak bolesnika s poboljšanjem*		Postotak razlike u odnosu na placebo (95% CI)	P-vrijednost
PGIc	<i>Ispitivanje 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 = standardna devijacija; SE = standardna pogreška; Srednja LS vrijednost = srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata; razlika u odnosu na placebo = srednja vrijednost razlike izračunane metodom najmanjih kvadrata između promjene od početne vrijednosti postignute lijekom i one postignute placebom. Rezultati MWT testa dobiveni su u prva 4 ispitivanja MWT-a, a pozitivna promjena u odnosu na početni rezultat predstavlja poboljšanje u vremenu latencije spavanja. Na ljestvici ESS, negativna promjena u odnosu na početni rezultat predstavlja poboljšanje u pogledu prekomjerne pospanosti tijekom dana. *Postotak bolesnika s poboljšanjem u rezultatu upitnika PGIc uključuje one koji su promjenu procijenili kao vrlo veliko, veliko i minimalno poboljšanje; [†]Nominalna p-vrijednost.

Slika 1: Koprimaryne mjere ishoda djelotvornosti u bolesnika s narkolepsijom u ispitivanju 1



Opstruktivna apneja u spavanju (OAS)

U ispitivanju 2, 12-tjednom, randomiziranom, dvostruko slijepom placebo kontroliranom ispitivanju na usporednim skupinama, procijenjena je djelotvornost solriamfetola u odraslih bolesnika s OAS-om. Koprimaryne i ključna sekundarna mjera ishoda u ovom ispitivanju bile su jednake onima u ispitivanju 1. Ispitivanje 3 bilo je 6-tjedno, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje djelotvornosti solriamfetola u odraslih bolesnika s OAS-om s razdobljem randomiziranog prekida primjene ispitivanog lijeka. Mjere djelotvornosti u razdoblju randomiziranog prekida primjene ispitivanog lijeka bile su promjena između početka i kraja razdoblja randomiziranog prekida primjene ispitivanog lijeka u rezultatima MWT testa, ljestvice ESS i pogoršanje ukupnog kliničkog stanja prema upitniku PGIC.

Za uključivanje u oba ispitivanja bolesnici su na početku morali osjećati prekomjernu pospanost tijekom dana (rezultat ESS ≥ 10) i imati teškoće u održavanju stanja budnosti (srednja vrijednost latencije spavanja < 30 minuta prema srednjim vrijednostima zabilježenim u prvih 4 ispitivanja MWT-a). Bolesnici su bili prikladni za ispitivanje ako su: 1) u to vrijeme uzimali primarnu terapiju za OAS (uz bilo koju razinu pridržavanja terapije); 2) prije su uzimali primarnu terapiju barem jedan mjesec i imali dokumentiranu najmanje jednu prilagodbu na terapiju; ili 3) bili su podvrgnuti kirurškoj intervenciji kao pokušaju liječenja podležće opstrukcije. Bolesnike se poticalo da tijekom cijeloga ispitivanja ostanu na svojoj trenutnoj primarnoj terapiji OAS-a, uz istu razinu primjene. Bolesnici su isključeni iz ispitivanja na temelju primarne terapije samo onda kada su podležću opstrukciju odbili pokušati liječiti primarnom terapijom kao što je primjena kontinuiranog pozitivnog tlaka u dišnim putevima (CPAP), oralno pomagalo ili kirurška intervencija.

U ispitivanju 2, za bolesnike s OAS-om bila je karakteristična narušena budnost i prekomjerna pospanost tijekom dana, kako su to pokazivale početne srednje vrijednosti latencije spavanja MWT testa i rezultati ESS ljestvice (tablica 2). Približno 71% bolesnika pridržavalo se terapije (npr. ≥ 4 sata na noć za $\geq 70\%$ noći); demografske i početne karakteristike bolesnika bile su slične bez obzira na

pridržavanje primarne terapije za OAS. Na početku, primarnu terapiju OAS-a uzimalo je približno 73% bolesnika; od tih bolesnika 92% primjenjivalo je potporu pozitivnim tlakom u dišnim putevima (engl. *positive airway pressure*, PAP).

Bolesnici su bili randomizirani u skupine koje su primale solriamfetol od 37,5 mg, 75 mg, 150 mg, 300 mg (doza dva puta veća od maksimalne preporučene dnevne doze) ili placebo jedanput na dan. U 12. tjednu, bolesnici randomizirani u skupine koje su primale dozu od 75 mg i 150 mg pokazali su statistički značajna poboljšanja u rezultatima MWT-a i ESS-a (koprimaryne mjere ishoda), a također i u rezultatu procjene PGIC (ključna sekundarna mjera ishoda) u usporedbi s placebo (tablica 2). Bolesnici randomizirani u skupinu koja je primala dozu solriamfetola od 37,5 mg pokazali su statistički značajna poboljšanja na temelju rezultata MWT-a i ESS-a. Ti su učinci opaženi u 1. tjednu, održali su se tijekom čitavog ispitivanja i bili su ovisni o dozi (slika 2). U 12. tjednu, bolesnici koji su bili randomizirani na doze lijeka Sunosi od 75 mg i 150 mg pokazali su održana poboljšanja u budnosti tijekom dana koja su bila statistički značajna u usporedbi s placebo u svih 5 ispitivanja MWT-a, a obuhvaćala su raspon od približno 9 sati nakon primjene doze. Opažena su i o dozi ovisna poboljšanja sposobnosti obavljanja svakodnevnih aktivnosti prema rezultatima upitnika FOSQ-10. Primjenom doza iznad 150 mg na dan ne postiže se učinkovitost dovoljno veća da prevagne nad nuspojavama povezanim s dozom.

Prema polisomnografskom mjerenju u ispitivanju 2, primjena solriamfetola nije utjecala na noćno spavanje. U bolesnika koji su uzimali primarnu terapiju za OAS, tijekom 12 tjedana trajanja ispitivanja ni u jednoj terapijskoj skupini nisu opažene klinički značajne promjene. Pridržavanje/nepridržavanje primarne terapije za OAS nije upućivalo na dokaz različite djelotvornosti.

U ispitivanju 3, početni demografski podaci i karakteristike bolesti bile su slične onima u populaciji u ispitivanju 2. Doza je pri uvođenju iznosila 75 mg jedanput na dan, a prema djelotvornosti i podnošljivosti mogla se u razmacima ne kraćim od svaka 3 dana povećavati za jednu razinu doze do 150 mg ili 300 mg. Doza se bolesnicima mogla titrirati i na niže vrijednosti, do 75 mg ili 150 mg. Tijekom razdoblja randomiziranog prekida primjene lijeka nakon 4 tjedna otvorenog liječenja, u bolesnika liječenih solriamfetolom poboljšanje se zadržalo, dok je u bolesnika koji su primali placebo došlo do pogoršanja (srednja vrijednost razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata od 11,2 minute u rezultatu testa MWT i -4,6 na ljestvici ESS; za obje vrijednosti $p < 0,0001$). Manji broj bolesnika liječenih solriamfetolom iskazao je pogoršanje u upitniku PGIC (postotak razlike od 30%; $p = 0,0005$).

Tablica 2: Pregled rezultata djelotvornosti u bolesnika s OAS-om u 12. tjednu u ispitivanju 2

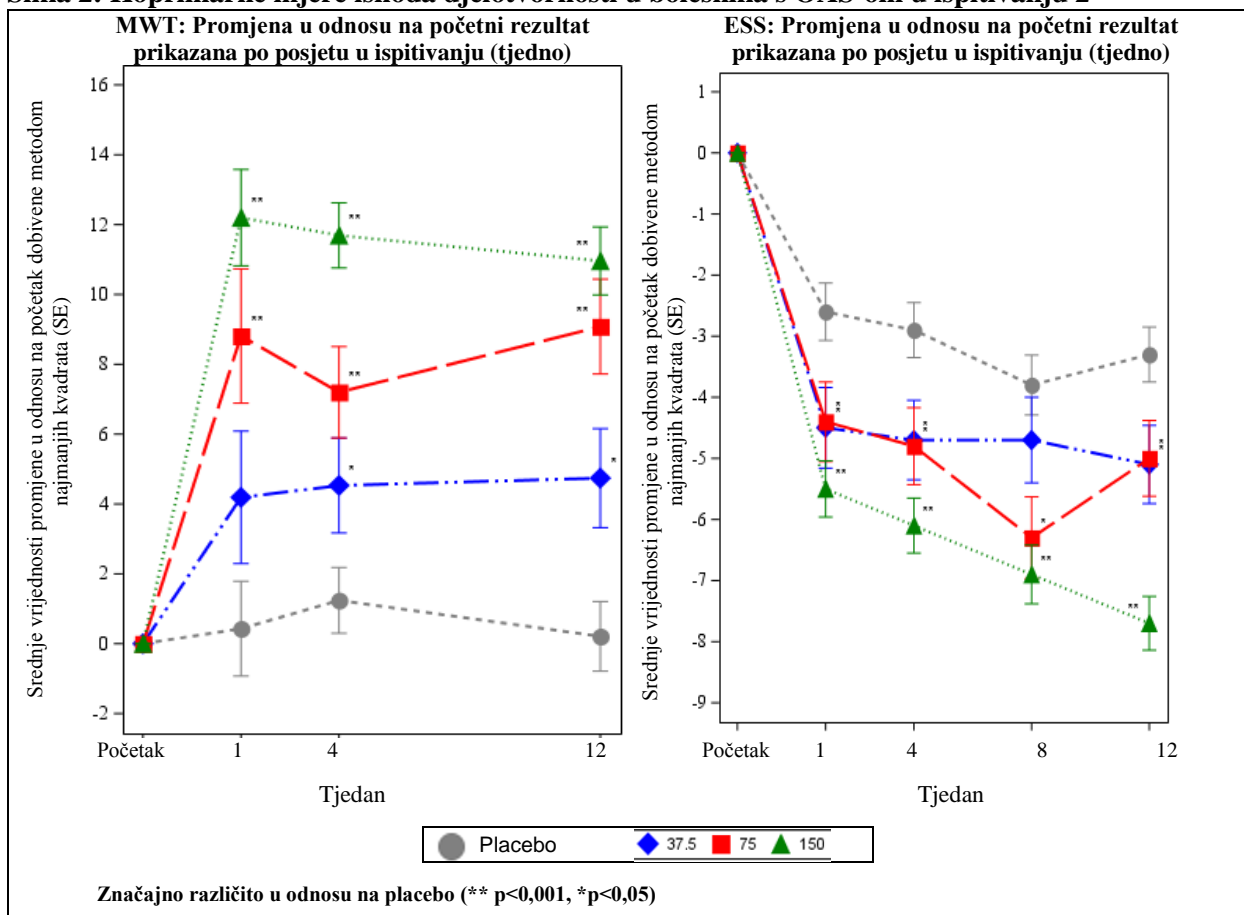
	Terapijske skupine (N)	Srednja vrijednost početnog rezultata (SD)	Srednja vrijednost promjene u odnosu na početnu vrijednost	Razlika u odnosu na placebo (95% CI)	P-vrijednost
MWT (min)	Placebo (114)	12,58 (7,14)	<u>Srednja LS vrijednost (SE)</u> 0,21 (1,0)	-	-
	Sunosi 37,5 mg (56)	13,6 (8,15)	4,74 (1,42)	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>Srednja LS vrijednost (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

	Terapijske skupine (N)	Srednja vrijednost početnog rezultata (SD)	Srednja vrijednost promjene u odnosu na početnu vrijednost	Razlika u odnosu na placebo (95% CI)	P-vrijednost
		Postotak bolesnika s poboljšanjem*		Postotak razlike u odnosu na placebo (95% CI)	P-vrijednost
PGIc	Placebo (114)		49,1%	-	0,4447
	Sunosi 37,5 mg (56)		55,4%	6,2 (-9,69; 22,16)	0,0035
	Sunosi 75 mg (58)		72,4%	23,3 (8,58; 38,01)	<0,0001
	Sunosi 150 mg (116)		89,7%	40,5 (29,81; 51,25)	

SD = standardna devijacija; SE = standardna pogreška; Srednja LS vrijednost = srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata; Razlika u odnosu na placebo = srednja vrijednost razlike izračunane metodom najmanjih kvadrata između promjene od početne vrijednosti postignute lijekom u odnosu na onu postignutu placebom. Rezultati MWT testa dobiveni su u prvih 4 ispitivanja MWT-a, a pozitivna promjena u odnosu na početni rezultat predstavlja poboljšanje u vremenu latencije spavanja. Na ljestvici ESS, negativna promjena u odnosu na početni rezultat predstavlja poboljšanje u pogledu prekomjerne pospanosti tijekom dana.

*Postotak bolesnika s poboljšanjem u rezultatu upitnika PGIc uključuje one koji su promjenu procijenili kao vrlo veliko, veliko i minimalno poboljšanje.

Slika 2: Koprimaryne mjere ishoda djelotvornosti u bolesnika s OAS-om u ispitivanju 2



Dugotrajna djelotvornost u liječenju narkolepsije i OAS-a

Ispitivanje 4 bilo je ispitivanje dugotrajne sigurnosti i održavanja djelotvornosti liječenja solriamfetolom u trajanju do godine dana, uključujući 2-tjedno razdoblje placebo kontroliranog randomiziranog prekida primjene lijeka nakon najmanje 6 mjeseci liječenja solriamfetolom, u odraslih bolesnika s narkolepsijom ili OAS-om koji su završili sudjelovanje u prethodnom ispitivanju.

Mjere djelotvornosti u razdoblju randomiziranog prekida primjene ispitivanog lijeka bile su promjena između početka i kraja razdoblja randomiziranog prekida primjene ispitivanog lijeka na ljestvici ESS i pogoršanje ukupnog kliničkog stanja prema procjeni upitnikom PGIC. Uvođenje doze i titiranje bilo je identično onome u ispitivanju 3.

Tijekom razdoblja randomiziranog prekida primjene ispitivanog lijeka nakon najmanje 6 mjeseci otvorenog liječenja, u bolesnika liječenih solriamfetolom poboljšanje se zadržalo dok je u bolesnika koji su primali placebo došlo do pogoršanja (srednja vrijednost razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata od -3,7 na ljestvici ESS; $p < 0,0001$). Manji broj bolesnika liječenih solriamfetolom iskazao je pogoršanje u upitniku PGIC (postotak razlike od -36,2%; $p < 0,0001$). Ti rezultati dokazuju dugotrajno održanu djelotvornost uz kontinuirano liječenje solriamfetolom i poništavanje koristi liječenja kada se liječenje prekine.

U bolesnika koji su uzimali primarnu terapiju za OAS na početku ispitivanja, ta se terapija nije promijenila tijekom trajanja dugotrajnog ispitivanja.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Sunosi u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u dobi od 6 do manje od 18 godina za simptomatsko liječenje prekomjerne dnevne pospanosti u narkolepsiji (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Peroralna bioraspoloživost solriamfetola natašte iznosi približno 95% s vršnim koncentracijama u plazmi koje se postižu nakon medijana T_{max} od 2 sata (raspon od 1,25 do 3 sata).

Uzimanje solriamfetola s obrokom s visokim udjelom masti rezultiralo je minimalnim promjenama vrijednosti C_{max} i AUC; međutim, za T_{max} opaženo je da se postiže sa zakašnjenjem od približno 1 sata. Rezultati pokazuju da se solriamfetol može uzimati bez obzira na hranu.

Distribucija

Prividan volumen distribucije solriamfetola iznosi približno 198,7 l, što ukazuje na opsežnu raspodjelu u tkivu izvan vaskularnog odjeljka. Vežanje na proteine u plazmi kretalo se od 13,3% do 19,4% unutar raspona koncentracije solriamfetola od 0,059 do 10,1 $\mu\text{g/ml}$ u ljudskoj plazmi. Srednja vrijednost omjera koncentracije u krvi naspram koncentracije u plazmi bila je u rasponu od 1,16 do 1,29 što upućuje na to da se solriamfetol u maloj mjeri veže na krvne stanice.

Biotransformacija

Solriamfetol se minimalno metabolizira u ljudi.

Interakcije

Uz izuzetak slabe inhibicije CYP2D6 (IC_{50} od 360 μM), solriamfetol nije supstrat ili inhibitor ni jednog od glavnih enzima CYP i ne inducira enzime CYP1A2, 2B6, 3A4 ili UGT1A1 u klinički relevantnim koncentracijama. Čini se da solriamfetol nije supstrat ili inhibitor membranskih prijenosnika P-gp-a, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 ili OAT3. Solriamfetol se prvenstveno izlučuje nepromijenjen u urinu i supstrat je malog afiniteta za veći broj bubrežnih prijenosnika kationskih djelatnih tvari, bez jakog afiniteta vezanja za bilo koji pojedinačni ispitivani prijenosnik (OCT2, MATE1, OCTN1 i OCTN2). Solriamfetol nije inhibitor bubrežnih prijenosnika OCT1, MATE2-K, OCTN1 ili OCTN2, ali je slabi inhibitor prijenosnika OCT2 (IC_{50} od 146 μM) i MATE1 (IC_{50} od 211 μM). Promatrano zajedno, ti rezultati pokazuju da je malo vjerojatno da će u bolesnika koji uzimaju solriamfetol doći do klinički relevantnih farmakokinetičkih interakcija.

Eliminacija

Prividna srednja vrijednost poluvijeka eliminacije solriamfetola iznosi 7,1 sat, a prividni ukupni klirens približno 19,5 l/h. Bubrežni je klirens solriamfetola približno 18,2 l/h.

U ispitivanju masene bilance u ljudi, približno 95% doze bilo je nađeno u urinu kao nepromijenjeni solriamfetol, a 1% ili manje doze bilo je nađeno kao manji neaktivni metabolit N-acetil solriamfetol. Bubrežni klirens čini glavninu prividnog ukupnog klirensa i premašuje klirens kreatinina za približno 3 puta, što ukazuje na vjerojatnost da je aktivna tubularna sekrecija nepromijenjenog lijeka glavni put eliminacije.

Linearnost/nelinearnost

Solriamfetol pokazuje linearnu farmakokinetiku u rasponu kliničkih doza. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se za 3 dana, a očekuje se da će primjena 150 mg jedanput na dan rezultirati minimalnom akumulacijom solriamfetola (1,06 puta više od izloženosti pri jednoj dozi).

Posebne populacije

Oštećenje bubrežne funkcije

U usporedbi s ispitanicima s normalnom bubrežnom funkcijom (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²), AUC solriamfetola bio je viši približno 1,5, 2,3 i 4,4 puta, a vrijednost $t_{1/2}$ povećala se približno 1,2, 1,9 i 3,9 puta u bolesnika s blagim oštećenjem (eGFR 60–89 ml/min/1,73 m²), umjerenim (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²) odnosno teškim (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) oštećenjem bubrežne funkcije. Općenito gledano, oštećenje bubrežne funkcije nije utjecalo na srednju vrijednost C_{max} i medijan T_{max} .

U usporedbi s ispitanicima s normalnom bubrežnom funkcijom (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²), AUC solriamfetola bio je viši približno 6,2 odnosno 4,6 puta u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti (engl. *end stage renal disease*, ESRD) bez liječenja hemodijalizom i bolesnika s ESRD-om koji se liječe hemodijalizom, a vrijednost $t_{1/2}$ povećala se najmanje 13 puta. Ne preporučuje se primjena solriamfetola u bolesnika s ESRD-om. U bolesnika s ESRD-om u prosjeku je 21% solriamfetola bilo uklonjeno hemodijalizom.

Dob, spol, rasa

Analiza populacijske farmakokinetike pokazala je da intrinzične kovarijate dobi, spola i rase nemaju klinički relevantne učinke na farmakokinetiku solriamfetola.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja genotoksičnosti i plodnosti u muškaraca i žena.

Ispitivanja toksičnosti ponovljene doze s peroralnom primjenom jednom dnevno provedena su u miševa (trajanje: 3 mjeseca, NOAEL 17 mg/kg na dan), štakora (trajanje: 6 mjeseci s razdobljem oporavka od 3 mjeseca, NOAEL nije utvrđen, LOAEL 29 mg/kg na dan) i pasa (trajanje: 12 mjeseci s razdobljem oporavka od 3 mjeseca, NOAEL nije utvrđen, LOAEL 8 mg/kg na dan). Čimbenici sigurnosti primjene solriamfetola na temelju AUC-a dobiveni u ovim ispitivanjima (na temelju usporedbe s kliničkim vrijednostima AUC-a pri maksimalnoj dozi preporučenoj u ljudi od 150 mg na dan) bili su <1 za miševe (na temelju NOAEL-a) i <2 za štakore i pse (na temelju LOAEL-a), uglavnom zbog vrlo pojačanih farmakoloških učinaka solriamfetola na aktivnost SZS-a.

Dugoročna ispitivanja kancerogenosti provedena su u miševa liječenih peroralnim solriamfetolom u dozama od 20, 65 i 200 mg/kg na dan do 104 tjedna i u štakora liječenih peroralnim solriamfetolom u dozama od 35, 80 i 200 mg/kg na dan do 101 tjedna. U tim cjeloživotnim ispitivanjima kancerogenosti, solriamfetol nije povećao incidenciju nalaza neoplazmi. Kod primjene visoke doze, granice sigurnosti na temelju AUC-a u odnosu na maksimalnu preporučenu dozu u ljudi

(engl. *maximal recommended human dose*, MRHD) od 150 mg na dan, bile su otprilike 7,8 u miševa i oko 20,7 u štakora. U svjetlu negativne genotoksičnosti i činjenice da se ni u jednom od ta dva ispitivanja kancerogenosti incidencija tumora nije povećala, može se zaključiti da solriamfetol ne predstavlja kancerogeni rizik za ljude. U usporedbi s kontrolnom skupinom, stopa preživljenja bila je niža u miševa (mužjaka) liječenih solriamfetolom pri maksimalnoj dozi od 65 mg/kg na dan (granica sigurnosti na temelju AUC-a u odnosu na MRHD oko 2,9), ali ne i u štakora liječenih solriamfetolom.

Embriofetalni razvoj

Mogući učinci na embriofetalni razvoj ispitivani su u skotnih ženki štakora i kunića. Embriofetalna toksičnost (povećan postimplantacijski gubitak u štakora, povećana incidencija skeletnih promjena koje su uključivale malpoziciju rebara u štakora i kunića, rotaciju stražnjih nogu i savinute kosti u štakora te smanjenu fetalnu težinu u obje vrste) i obrnut položaj unutarnjih organa u štakora, bila je očita samo u slučajevima prisutne maternalne toksičnosti (smanjena tjelesna težina). Ne može se odrediti je li embriotoksičnost bila posljedica maternalne toksičnosti ili izravni učinak solriamfetola. U ispitivanju distribucije provedenom u skotnih ženki štakora ¹⁴C-solriamfetol pronađen je u fetalnoj membrani (u vrijednosti oko dvaput većoj od one u krvi), placenti i čitavom fetusu (vrijednost gotovo slična koncentraciji u krvi), pa se stoga izravni toksični učinak na fetus ne može isključiti. U štakora su granice izloženosti pri kojima nisu opaženi štetni učinci (NOAEL) s obzirom na maternalnu i razvojnu toksičnost ispod one za izloženost u ljudi (0,6-0,7 na temelju AUC-a) pri MRHD-u, dok su u kunića te granice izloženosti <6 (na temelju mg/m² tjelesne površine).

Prenatalni i postnatalni razvoj

U štakora su razine izloženosti (AUC) iznad 0,6-0,7-struke vrijednosti izloženosti u ljudi (AUC) pri MRHD-u tijekom skotnosti i laktacije rezultirale maternalnom toksičnošću i štetnim učincima na rast i razvoj mladunčadi. Pri razinama izloženosti (AUC) 8 do 12 puta većim od izloženosti u ljudi (AUC) pri MRHD-u nisu opaženi dugotrajni učinci na učenje i pamćenje, ali su bili smanjeni indeksi parenja i skotnosti u mladunčadi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

hidroksipropilceluloza
magnezijev stearat

Film-ovojnica

poli(vinilni alkohol)
makrogol
talk
titanijev dioksid (E 171)
željezov oksid žuti (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine
Bočice poslije prvog otvaranja: 120 dana.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Blisteri: Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Bočice: Nakon otvaranja upotrijebiti u roku od 4 mjeseca. Bočicu držati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PCTFE/aluminijski blister

Pakiranja sadrže 7, 28 ili 56 filmom obloženih tableta.

Bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskom (PP) čepom sigurnim za djecu koji ima sredstvo za sušenje od silika gela. Jedna bočica sadrži 30 ili 100 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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 PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

16. siječnja 2020

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

21. Kolovoz, 2020.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

