

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Sunosi 75 mg filmdoboz
Sunosi 150 mg filmdoboz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Sunosi 75 mg filmdoboz

75 mg szolriamfetolt (szolriamfetol-hidroklorid formájában) tartalmaz tablettánként.

Sunosi 150 mg filmdoboz

150 mg szolriamfetolt (szolriamfetol-hidroklorid formájában) tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmdoboz (tabletták)

Sunosi 75 mg filmdoboz

Sárga vagy sötétsárga, hosszúságú, 7,6 mm × 4,4 mm méretű tabletták, egyik oldalán mélynyomású „75” jelöléssel, másik oldalán bemetszéssel.
A tabletták egyenlő adagokra oszthatók.

Sunosi 150 mg filmdoboz

Sárga, hosszúságú, 9,5 mm × 5,6 mm méretű tabletták, egyik oldalán mélynyomású „150” jelöléssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Sunosi az éberség javítására és a túlzott nappali álmoság csökkentésére javallott narcolepsiában szenvedő (cataplexiával vagy anélkül) felnőtt betegeknél.

A Sunosi az éberség fokozására és a túlzott nappali álmoság (excessive daytime sleepiness, EDS) csökkentésére javallott obstruktív alvási apnoéban (OSA) szenvedő betegeknél, akiknél az EDS-t az OSA kezelésére szolgáló elsődleges terápiával, például folyamatos pozitív légúti nyomás (CPAP-) terápiával nem sikerült kielégítően kezelni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a narcolepsia, illetve az OSA kezelésében tapasztalt orvosnak kell megkezdenie.

OSA-ban szenvedő betegeknél a Sunosi nem az egyidejűleg fennálló légúti obstrukció kezelésére szolgáló terápia. Az OSA kezelésére alkalmazott elsődleges terápiát továbbra is folytatni kell ezeknél a betegeknél.

A vérnyomást és a szívfrekvenciát a szolriamfetol-kezelés megkezdése előtt meg kell mérni, és a kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell, különösen dóziszemelés után. Ha a beteg hypertoniás, akkor a vérnyomását a szolriamfetol-kezelés megkezdése előtt be kell állítani, és óvatosság szükséges olyan betegek kezelésekor, akiknél magasabb a súlyos kardiovaszkuláris események (MACE, major adverse cardiovascular event) kockázata, különösen akiknél már fennáll hypertonia, akiknél cardiovascularis vagy cerebrovascularis betegség ismert, illetve idős betegeknél.

A szolriamfetol-kezelés folytatásának szükségességét rendszeres időközönként felül kell vizsgálni. Amennyiben a beteg vérnyomás- vagy szívfrekvencia-emelkedést tapasztal, amely a szolriamfetol dózisának csökkentésével, illetve más megfelelő orvosi beavatkozással nem rendezhető, meg kell fontolni a szolriamfetol-kezelés leállítását. A készítmény együttes alkalmazása a vérnyomást és a szívfrekvenciát növelő egyéb gyógyszerekkel óvatosságot igényel (lásd 4.5 pont).

Adagolás

Narcolepsia

Az ajánlott kezdő dózis 75 mg naponta egyszer, ébredéskor. Amennyiben klinikailag indokolt, a súlyosabb fokú álomossággal küzdő betegnél megfontolható 150 mg-os kezdő dózis alkalmazása. A dózis a klinikai választól függően emelhető, legalább 3 naponta történő megkétszerezéssel, a naponta egyszer 150 mg-os ajánlott maximális napi dózis eléréséig.

OSA

Az ajánlott kezdődózis 37,5 mg naponta egyszer, ébredéskor. A dózis a klinikai választól függően emelhető, legalább 3 naponta történő megkétszerezéssel, a naponta egyszer 150 mg-os ajánlott maximális napi dózis eléréséig.

A Sunosi bevehető étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül.

A Sunosi bevitelét a lefekvést megelőző 9 órán belül kerülni kell, mivel befolyásolhatja az éjszakai alvást.

Hosszú távú alkalmazás

Hosszú távú kezelés alatt a folyamatos kezelés szükségességét és a megfelelő dózist időnként felül kell vizsgálni a szolriamfetolt szedő betegeknél.

Különleges betegcsoportok

Idősek (> 65 év)

Az idős betegekről rendelkezésre álló adatok korlátozottak. Ebben a populációban megfontolandó a kisebb dózisok alkalmazása és a szoros monitorozás (lásd 4.4 pont). A szolriamfetol túlnyomórészt a vesén keresztül ürül, és mivel idős betegeknél nagyobb a vesekárosodás valószínűsége, ezeknél a betegeknél az adagolás módosítására lehet szükség a kreatinin-clearance alapján.

Vesekárosodás

Enyhe fokú vesekárosodás (kreatinin-clearance: 60-89 ml/perc): Nincs szükség dózismódosításra.

Közepesen súlyos fokú vesekárosodás (kreatinin-clearance: 30-59 ml/perc): Az ajánlott kezdő dózis 37,5 mg naponta egyszer. A dózis 5 nap elteltével legfeljebb naponta egyszer 75 mg-ra emelhető.

Súlyos fokú vesekárosodás (kreatinin-clearance: 15-29 ml/perc): Az ajánlott dózis 37,5 mg naponta egyszer.

Végstádiumú vesebetegség (kreatinin-clearance: < 15 ml/perc): A szolriamfetol alkalmazása végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél nem javasolt.

Gyermekek és serdülők

A Sunosi biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők (< 18 évesek) esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Sunosi szájon át alkalmazandó.

A 37,5 mg-os dózis egy 75 mg-os tablettá a bemetszés segítségével történő elfelezésével adagolható.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Egy éven belüli myocardialis infarctus, instabil angina pectoris, kontrollálatlan hypertonia, súlyos szívritmuszavarok és egyéb súlyos szívproblémák.
- Egyidejű alkalmazás monoamin-oxidáz-inhibitorokkal (MAOI) vagy a MAOI-kezelés abbahagyását követő 14 napon belüli alkalmazás (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Pszichiátriai tünetek

A szolriamfetol alkalmazását nem értékelték olyan betegeknél, akiknél pszichózis vagy bipoláris zavar állt fenn aktuálisan, vagy szerepel a kórelőzményben. Fokozott körültekintéssel kell eljárni, ha ezeket a betegeket olyan pszichiátriai mellékhatások miatt kezelik, amelyek súlyosbíthatják a már fennálló pszichiátriai kórkép tüneteit (például mániás epizódok).

A szolriamfetollal kezelt betegeknél gondosan monitorozni kell olyan mellékhatások előfordulását, mint például szorongás, álmatlanság és ingerlékenység. Ezeket a mellékhatásokat gyakran figyelték meg a kezelés bevezetése alatt, de a kezelés folytatása során általában rendeződtek. Ha ezek a tünetek tartósan fennállnak vagy rosszabbodnak, megfontolandó a dóziscsökkentés vagy a kezelés abbahagyása.

Vérnyomás és szívfrekvencia

Klinikai vizsgálatokból származó adatok elemzése azt igazolta, hogy a szolriamfetollal végzett kezelés a szisztolés vérnyomás, a diasztolés vérnyomás, valamint a szívfrekvencia dózisfüggő emelkedését eredményezi.

Epidemiológiai adatok azt igazolták, hogy a vérnyomás tartós megemelkedése növeli a súlyos kardiovaszkuláris események (major adverse cardiovascular event, MACE), köztük a stroke, a szívroham és a cardiovascularis halálozás kockázatát. Az abszolút kockázat növekedésének nagyságrendje a vérnyomás-emelkedés mértékétől, valamint a kezelt populációban a MACE kockázatától függ. Számos narcolepsiában, illetve OSA-ban szenvedő betegnél áll fenn a MACE több kockázati tényezője, köztük a hypertonia, a diabetes, a hyperlipidaemia és a magas testtömegindex (body mass index, BMI).

Instabil cardiovascularis betegségben, súlyos szívritmuszavarban és egyéb súlyos szívproblémákban szenvedő betegeknél a készítmény alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A közepesen súlyos vagy súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél nagyobb lehet a vérnyomás- és szívfrekvencia-emelkedés kockázata a szolriamfetol hosszabb felezési ideje miatt.

Abusus

A Sunosi abúzuspotenciálját egy humán vizsgálatban értékelték, amely azt mutatta, hogy az abúzuspotenciál kismértékű. A klinikai vizsgálatból származó adatok azt igazolták, hogy a szolriamfetol a placebohoz képest magasabb gyógyszerkedvelési pontszámokat eredményezett, de általában a fenterminhez (egy gyenge stimuláns) hasonlóakat vagy alacsonyabbakat. Óvatosság szükséges olyan betegek kezelésekor, akiknek a körelőzményében stimuláns- (pl. metilfenidát, amfetamin) vagy alkoholabúzus szerepel, és ezeknél a betegeknél monitorozni kell a szolriamfetol helytelen használatának, illetve abúzusának jeleit.

Zárt zugú glaucoma

Szolriamfetolt szedő betegeknél mydriasis léphet fel. Fokozott óvatosság szükséges azoknál a betegeknél, akiknél emelkedett a szemelnyomás vagy zárt zugú glaucoma kockázata áll fenn.

Fogamzóképes nők vagy partnereik

Fogamzóképes nőknek és férfitornereiknek a szolriamfetol szedése alatt hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk (lásd 4.6 pont).

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek (lásd 5.2 pont).

A szolriamfetolt tilos alkalmazni MAOI-kkal egyidejűleg vagy a MAOI-kezelés abbahagyását követő 14 napon belül, mivel ez fokozhatja a hipertonia kockázatát (lásd 4.3 pont).

A vérnyomást és a szívfrekvenciát növelő gyógyszerek egyidejű alkalmazása óvatosságot igényel (lásd 4.4 pont).

Olyan gyógyszerek alkalmazása, amelyek növelik a dopaminszintet vagy közvetlenül dopamin-receptorokhoz kötődnek, farmakodinámiás kölcsönhatásokat eredményezhet a szolriamfetollal. Ilyen gyógyszerek egyidejű alkalmazása óvatosságot igényel.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A szolriamfetol terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást mutattak ki (lásd 5.3 pont). A Sunosi alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a szolriamfetol kiválasztódik-e az anyatejbe. Állatkísérletek során azt mutatták ki, hogy a szolriamfetol kiválasztódik a tejbe. Az anyatejjel táplált újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Sunosi alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

A szolriamfetol termékenységre gyakorolt hatásai embernél nem ismertek. Állatkísérletek során nem mutattak ki direkt vagy indirekt káros hatásokat a termékenység tekintetében (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A szolriamfetol stabil dózisaival kezelt betegeknél a készítmény gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre gyakorolt hatása várhatóan kismértékű. A szolriamfetol alkalmazását követően szédülés és figyelemzavar jelentkezhet (lásd 4.8 pont).

A szolriamfetolt szedő, kóros mértékű álmoságban szenvedő betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy éberségük nem feltétlenül fog helyreállni normális szintűre. A túlzott nappali álmoságtól szenvedő betegeknél – köztük a szolriamfetolt szedőknél is – gyakran újra kell értékelni az álmoság fokát, és szükség esetén fel kell hívni a figyelmüket, hogy kerüljék a gépjárművezetést, illetve bármilyen egyéb, potenciálisan veszélyes tevékenységet, különösen a kezelés megkezdésekor és a dózismódosítások időszakában.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a következők voltak: fejfájás (11,1%), hányinger (6,6%) és csökkent étvágy (6,8%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások gyakoriságát a következő MedDRA gyakorisági kategóriák szerint határozták meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg).

Szervrendszer	Mellékhatások	Gyakoriság
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Csökkent étvágy	Gyakori
Pszichiátriai kórképek	Szorongás	Gyakori
	Insomnia	Gyakori
	Ingerlékenység	Gyakori
	Bruxismus	Gyakori
	Agitatio	Nem gyakori
	Nyugtalanság	Nem gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Nagyon gyakori
	Szédülés	Gyakori
	Figyelemzavar	Nem gyakori
	Tremor	Nem gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Palpitatio	Gyakori
	Tachycardia	Nem gyakori
Érbetegségek és tünetek	Hypertonia	Nem gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Köhögés	Gyakori
	Nehézlégzés	Nem gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger	Gyakori
	Hasmenés	Gyakori
	Szájszárazság	Gyakori
	Hasi fájdalom	Gyakori
	Obstipatio	Gyakori
	Hányás	Gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Hyperhidrosis	Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Idegesség	Gyakori
	Mellkasi diszkomfortérzés	Gyakori
	Mellkasi fájdalom	Nem gyakori
	Szomjúság	Nem gyakori
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Emelkedett szívfrekvencia	Nem gyakori
	Emelkedett vérnyomás	Gyakori
	Csökkent testsúly	Nem gyakori

Kiválasztott mellékhatások leírása

A kezelés megkezdése

A leggyakrabban jelentett mellékhatások többsége a kezelés megkezdése utáni első 2 héten belül alakult ki, és a betegek többségénél kevesebb mint 2 hetes (medián érték) időtartam után elmúlt.

Dózisfüggő mellékhatások

A 12 hetes klinikai vizsgálatokban, amelyekben a szolriamfetol napi 37,5 mg-os, 75 mg-os és 150 mg-os dózisait hasonlították össze placebóval, a következő mellékhatások dózisfüggőek voltak: fejfájás, hányinger, csökkent étvágy, szorongás, hasmenés és szájszárazság. A dózissal való összefüggések az OSA-ban és a narcolepsiában szenvedő betegeknél általában hasonlóak voltak. Bizonyos tüneteket, például szorongást, insomniát, ingerlékenységet és agitációt gyakran megfigyeltek a kezelés megkezdésekor, de ezek a kezelés folytatásával általában rendeződtek. Ha ezek a tünetek tartósan fennállnak vagy rosszabbodnak, megfontolandó a dóziscsökkentés vagy az alkalmazás leállítása (lásd 4.4 pont).

A kezelés abbahagyása

A 12 hetes placebokontrollos klinikai vizsgálatokban a szolriamfetollal kezelt 396 beteg közül 11 beteg (3%), a placebót kapó 226 beteg közül pedig 1 beteg (< 1%) hagyta abba a készítmény alkalmazását mellékhatás miatt. Az alkalmazás abbahagyásához vezető mellékhatások, amelyek egynél több, szolriamfetollal kezelt betegnél jelentkeztek, és előfordulási gyakoriságuk magasabb volt,

mint placebo alkalmazása mellett, a következők voltak: szorongás, palpitatio és nyugtalanság, melyek mindegyike 1%-nál kisebb gyakoriságú volt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A szolriamfetol túladagolásáról a klinikai vizsgálatokban nem számoltak be.

Egészséges önkénteseknél mellékhatásként egy esetben enyhe tardiv dyskinesia, egy esetben pedig közepes fokú akathisia fordult elő 900 mg-os szupraterápiás dózis mellett. A tünetek a kezelés abbahagyása után rendeződtek.

Nincs specifikus antidotum. Véletlen túladagolás esetén tüneti és szupportív kezelést kell biztosítani, és a beteget szükség szerint gondosan monitorozni kell.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: pszichoanaleptikumok, centrálisan ható szimpatomimetikumok, ATC kód: N06BA14

Hatásmechanizmus

Még nem történt meg a szolriamfetol azon mechanizmusának (mechanizmusainak), teljes körű jellemzése, amellyel (amelyekkel) a narcolepsia vagy az obstruktív alvási apnoé miatti nagyfokú nappali álomosságban szenvedő betegeknél az éberséget javítja. Ugyanakkor hatásosságát vélhetően a dopamin- és norepinephrine (noradrenaline)-visszavétel gátlóként (DNRI) kifejtett aktivitása mediálhatja.

Farmakodinámiás hatások

In vitro adatok

Klónozott humán receptorokat/transzportereket expresszáló sejtekkel végzett radioligand-kötődési kísérletekben a szolriamfetol affinitást mutatott a dopamin-transzporter (replikátum $K_i = 6,3$ és $14,2$ mikromol/l) és a norepinephrine (noradrenaline)-transzporter (replikátum $K_i = 3,7$ és > 10 mikromol/l) iránt, ugyanakkor nem mutatott számottevő affinitást a szerotonin-transzporter iránt. A szolriamfetol gátolta a dopamin- (replikátum $IC_{50} = 2,9$ és $6,4$ mikromol/l) és norepinephrine (noradrenaline)-visszavételt ($IC_{50} = 4,4$ mikromol/l), de nem gátolta a szerotonin-visszavételt ezekben a sejtekben.

In vivo állatkísérletes adatok

Patkányoknál egyértelmű éberséget provokáló hatásokat eredményező parenterális dózisokban alkalmazva a szolriamfetol növelte az egyedi dopaminszinteket a striatumban és a norepinephrine (noradrenaline)-szinteket a prefrontális cortexben, és nem mutatott számottevő kötődést a dopamin- és norepinephrine (noradrenaline)-transzporterekhez egy patkányokkal végzett autoradiográfias kísérletben.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Narcolepsia

Az 1. vizsgálat egy 12 hetes, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, párhuzamos csoportos vizsgálat volt, melynek során a szolriamfetol narcolepsiás (cataplexiával vagy anélkül) felnőtt betegeknek mutatott hatásosságát értékelték.

Ennél a vizsgálatnál a belépés feltétele volt a túlzott nappali álmoság (az Epworth álmoságfelmérő skálán [Epworth Sleepiness Scale, ESS] elért 10-es vagy magasabb pontszám), valamint az ébrenlét fenntartásának zavara (az elalvásig eltelt átlagos idő 25 percnél kevesebb) a kiinduláskor elvégzett első négy, 40 perces Ébrenlétfenntartási teszt (Maintenance of Wakefulness Test, MWT) dokumentált, átlagolt eredménye alapján.

A hatásosság mutatója a vizsgálat kezdetétől a 12. hétre bekövetkezett változás volt a következők tekintetében: ébrenmaradási képesség az MWT teszttel mért, elalvásig eltelt átlagos idő alapján, az ESS alapján mért túlzott nappali álmoság, valamint az általános klinikai állapot javulása a „Beteg változásról alkotott összbenyomása” (Patient Global Impression of Change, PGIC) skála alapján. Az ESS a beteg beszámolóján alapuló 8 tételes kérdőív, amely a szokásos napi tevékenységek során bekövetkező elalvás valószínűségét méri. A PGIC egy 7 pontos skála, amely a „nagyon sokat javult” végponttól a „nagyon sokat rosszabbodott” végpontig terjed, és a beteg beszámolója alapján méri a beteg klinikai állapotát.

A narcolepsiás betegeket az ébrenlét zavara és túlzott nappali álmoság jellemezte a vizsgálat kezdetén az MWT teszttel meghatározott, elalvásig eltelt átlagos idő, illetve az ESS pontszámok alapján (1. táblázat). A legtöbb beteg alkalmazott korábban pszichostimuláns. Cataplexia összességében a betegek körülbelül felénél volt jelen; a demográfiai és kiindulási jellemzők a cataplexiás és a cataplexiát nem mutató betegeknek hasonlóak voltak.

Ebben a vizsgálatban a narcolepsiás betegeket randomizálták 75 mg, 150 mg vagy 300 mg (az ajánlott maximális napi dózis kétszerese) szolriamfetol vagy placebo naponta egyszeri alkalmazására. A 12. héten a 150 mg-os dózis alkalmazására randomizált betegek a placebohoz képest statisztikailag szignifikáns javulást mutattak az MWT és az ESS (együttes elsődleges végpontok), valamint a PGIC (fő másodlagos végpont) eredményeiben. A 75 mg-os adagra randomizált betegek statisztikailag szignifikáns javulást mutattak az ESS eredményében, ami az MWT, illetve a PGIC tekintetében nem volt megfigyelhető (1. táblázat). Ezek a hatások dózisfüggőek voltak, az 1. héten váltak megfigyelhetővé, és a vizsgálat teljes időtartama alatt fennmaradtak (1. ábra). Általában azonos dózisok mellett kisebb nagyságrendű hatást figyeltek meg olyan betegeknek, akiknél az álmoság kiindulási szintje súlyosabb volt, mint azoknál, akiknél kevésbé volt súlyos. A 12. héten a szolriamfetol 150 mg-os dózisának alkalmazására randomizált betegek tartós javulást mutattak a nap folyamán ébren töltött idő tekintetében, ami a placebohoz képest statisztikailag szignifikáns volt mind az 5 MWT teszt alapján, és az adag beadása után körülbelül 9 órán át tartott. Az alvás funkcionális következményeit felmérő kérdőív rövidített változata (Functional Outcomes of Sleep Questionnaire Short Version, FOSQ-10) alapján dózisfüggő javulást figyeltek meg a mindennapi tevékenységek elvégzésére való képesség tekintetében. Napi 150 mg-ot meghaladó dózisok nem eredményeztek olyan mértékű hatékonyság-növekedést, amely ellensúlyozná a dózisfüggő mellékhatásokat.

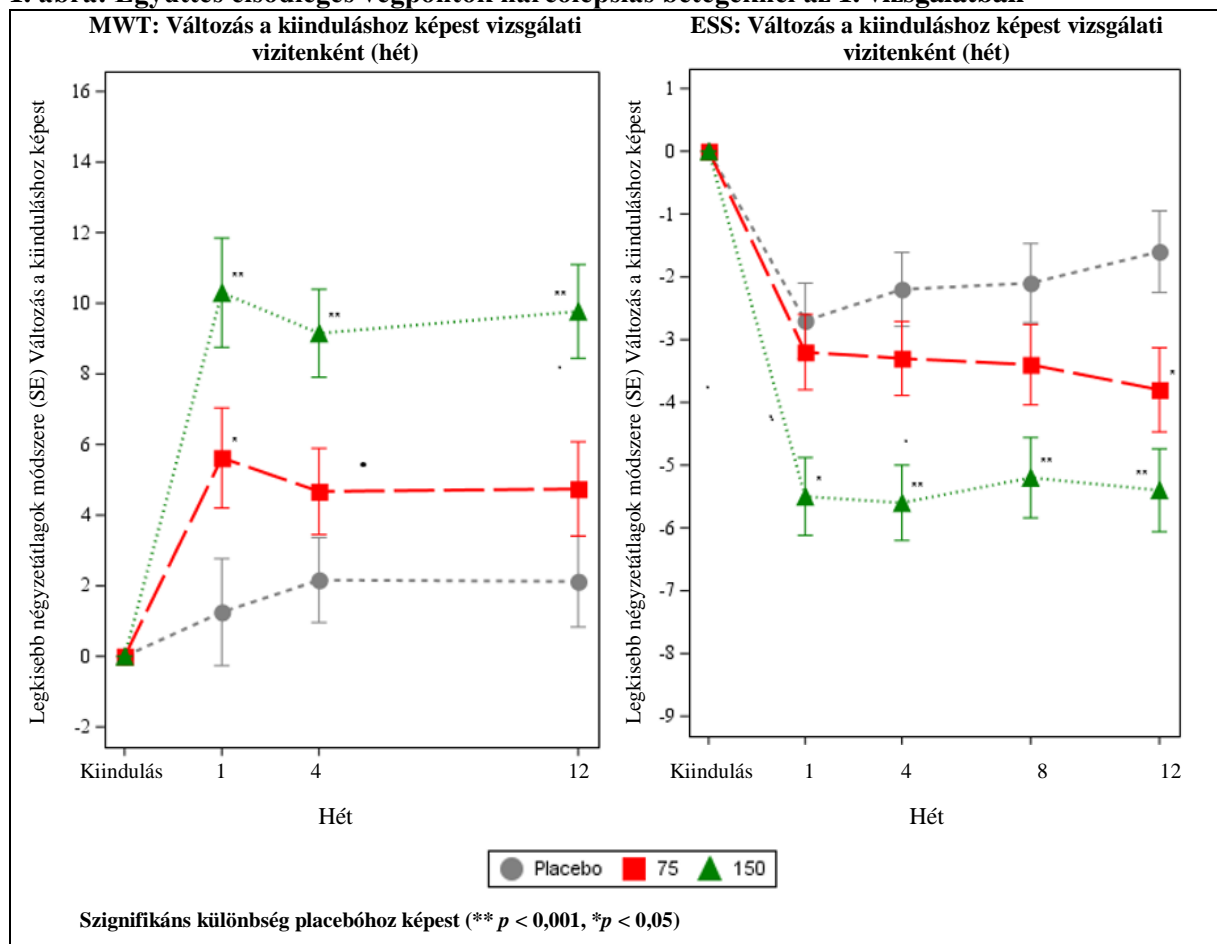
A szolriamfetol alkalmazása nem befolyásolta a polyszomnografiával mért éjszakai alvást.

1. táblázat Az 1. vizsgálatban részt vett narcolepsiás betegek 12 hetes hatásossági eredményeinek áttekintése

	Kezelési csoportok (n)	Átlagos kiindulási pontszám (SD)	Átlagos változás a kiinduláshoz képest	Különbség placebohoz képest (95%-os CI)	p-érték
MWT (perc)	<i>1. vizsgálat</i> Placebo (58) Sunosi 75 mg (59) Sunosi 150 mg (55)	6,15 (5,68) 7,50 (5,39) 7,85 (5,74)	Legkisebb négyzetek módszere (SE) 2,12 (1,29) 4,74 (1,34) 9,77 (1,33)	2,62 (-1,04; 6,28) 7,65 (3,99; 11,31)	0,1595 < 0,0001
ESS	<i>1. vizsgálat</i> Placebo (58) Sunosi 75 mg (59) Sunosi 150 mg (55)	17,3 (2,86) 17,3 (3,53) 17,0 (3,55)	Legkisebb négyzetek módszere (SE) -1,6 (0,65) -3,8 (0,67) -5,4 (0,66)	-2,2 (-4,0; -0,3) -3,8 (-5,6; -2,0)	0,0211 < 0,0001
PGIc		A javulást mutató betegek százalékos aránya*		Százalékos különbség placebohoz képest (95%-os CI)	p-érték
	<i>1. vizsgálat</i> Placebo (58) Sunosi 75 mg (59) Sunosi 150 mg (55)	39,7% 67,8% 78,2%	28,1 (10,8; 45,5) 38,5 (21,9; 55,2)	0,0023 [†] < 0,0001	

SD = szórás; SE = standard hiba; különbség placebohoz képest = a legkisebb négyzetátlagok módszerével meghatározott különbség a kiinduláshoz képest bekövetkezett változásban a hatóanyag és a placebo között. Az MWT eredményeket az első 4 MWT teszt alapján határozták meg, és a kiinduláshoz képest bekövetkezett pozitív irányú változás az elalvásig eltelt idő növekedését jelenti. Az ESS skálán kapott, kiinduláshoz képest negatív irányú változás a túlzott nappali álmoság javulását jelenti. *A PGIc alapján javulást mutató betegek százalékos arányába azok a betegek tartoznak bele, akik arról számoltak be, hogy „nagyon sokat” vagy „sokat javultak”, illetve „minimális mértékű” javulás következett be; [†]névleges p-érték.

1. ábra: Együttes elsődleges végpontok narcolepsiás betegeknél az 1. vizsgálatban



OSA

A 2. vizsgálat egy 12 hetes, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, párhuzamos csoportos vizsgálat volt, melynek során a szolriamfetol OSA-ban szenvedő felnőtt betegeknél mutatott hatásosságát értékelték. Ebben a vizsgálatban az együttes elsődleges és a fő másodlagos végpont azonos volt az 1. vizsgálatéval. A 3. vizsgálat egy 6 hetes, randomizált, megvonásos, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat volt, amelyben a szolriamfetol hatásosságát értékelték OSA-ban szenvedő felnőtt betegeknél. A randomizált megvonásos szakaszban alkalmazott hatásossági mutatók a következők voltak: az MWT és az ESS eredményében, a randomizált megvonásos szakasz kezdetétől a végéig bekövetkezett változás, valamint a PGIC alapján az általános klinikai állapotban bekövetkezett rosszabbodás.

A vizsgálatba való belépés feltétele mindkét vizsgálat esetében a vizsgálat kezdetén fennálló túlzott nappali álmoság (ESS pontszám ≥ 10) és az ébrenlét fenntartásának zavara (az elalvásig eltelt átlagos idő az első 4 MWT teszt átlaga alapján dokumentáltan < 30 perc) volt. A betegek abban az esetben voltak alkalmasak a részvételre, ha: 1) aktuálisan elsődleges OSA terápiát alkalmaztak (bármilyen mértékű adherenciával); 2) korábban elsődleges terápiát alkalmaztak legalább egy hónapon át, és legalább egy alkalommal dokumentáltan módosították a terápián; vagy 3) műtéti beavatkozás történt, amellyel a fennálló obstrukciót próbálták kezelni. A betegeket arra biztatták, hogy továbbra is alkalmazzák az aktuális, elsődleges OSA terápiájukat, a vizsgálat során mindvégig azonos mértékben. A betegeket az elsődleges terápia alkalmazása alapján csak akkor zárták ki a vizsgálatból, ha megtagadták a fennálló obstrukció kezelését célzó elsődleges terápia, például a CPAP vagy a szájbetét használatát, illetve a műtéti beavatkozás elvégzését.

A 2. vizsgálatban az OSA-ban szenvedő betegeket az ébrenlét zavara és túlzott nappali álmoság (excessive daytime sleepiness, EDS) jellemezte a vizsgálat kezdetén, amit az MWT használatával meghatározott, elalvásig eltelt átlagos idő, illetve az ESS pontszámok alapján állapítottak meg (2. táblázat). A betegek körülbelül 71%-ánál volt tapasztalható adherencia (például éjszakánként

≥ 4 órás használat az éjszakák $\geq 70\%$ -ában). Az elsődleges OSA terápia tekintetében mutatott adherenciát figyelmen kívül hagyva, a betegek demográfiai és kiindulási jellemzői hasonlóak voltak. A vizsgálat kezdetén a betegek körülbelül 73%-a alkalmazott elsődleges OSA terápiát, közülük a betegek 92%-a alkalmazott pozitív légúti nyomás (PAP) kezelést.

A betegeket 37,5 mg, 75 mg, 150 mg vagy 300 mg (az ajánlott maximális napi dózis kétszerese) szolriamfetol vagy placebo napi egyszeri alkalmazására randomizálták. A 12. héten a 75 mg-os és a 150 mg-os adagot alkalmazó karra randomizált betegek statisztikailag szignifikáns javulást mutattak a placebohoz képest az MWT és az ESS (együttes elsődleges végpontok), valamint a PGIC (fő másodlagos végpont) eredményei tekintetében (2. táblázat). A 37,5 mg szolriamfetol alkalmazására randomizált betegek statisztikailag szignifikáns javulást mutattak az MWT és az ESS alapján. Ezek a hatások az 1. héten váltak megfigyelhetővé, a vizsgálat teljes időtartama alatt fennmaradtak, és dózisfüggőek voltak (2. ábra). A 12. héten a Sunosi 75 mg-os és 150 mg-os adagjának alkalmazására randomizált betegek tartós javulást mutattak a nap folyamán ébren töltött idő tekintetében, ami a placebohoz képest statisztikailag szignifikáns volt mind az 5 MWT teszt alapján, és az adag beadása után körülbelül 9 órán át tartott. A FOSQ-10 kérdőív alapján dózisfüggő javulást figyeltek meg a mindennapi tevékenységek elvégzésére való képesség tekintetében. Napi 150 mg-ot meghaladó dózisok nem eredményeztek olyan mértékű hatékonyság-növekedést, amely ellensúlyozná a dózisfüggő mellékhatásokat.

A 2. vizsgálatban a szolriamfetol alkalmazása nem befolyásolta a poliszomnográfival mért éjszakai alvást. A 12 hetes vizsgálati időszak alatt egyik kezelési csoportban sem figyeltek meg klinikailag számottevő változást az elsődleges OSA terápia betegek általi használatában. Nem volt kimutatható hatásosságbeli különbség az elsődleges OSA terápia tekintetében mutatott adherencia, illetve non-adherencia esetei között.

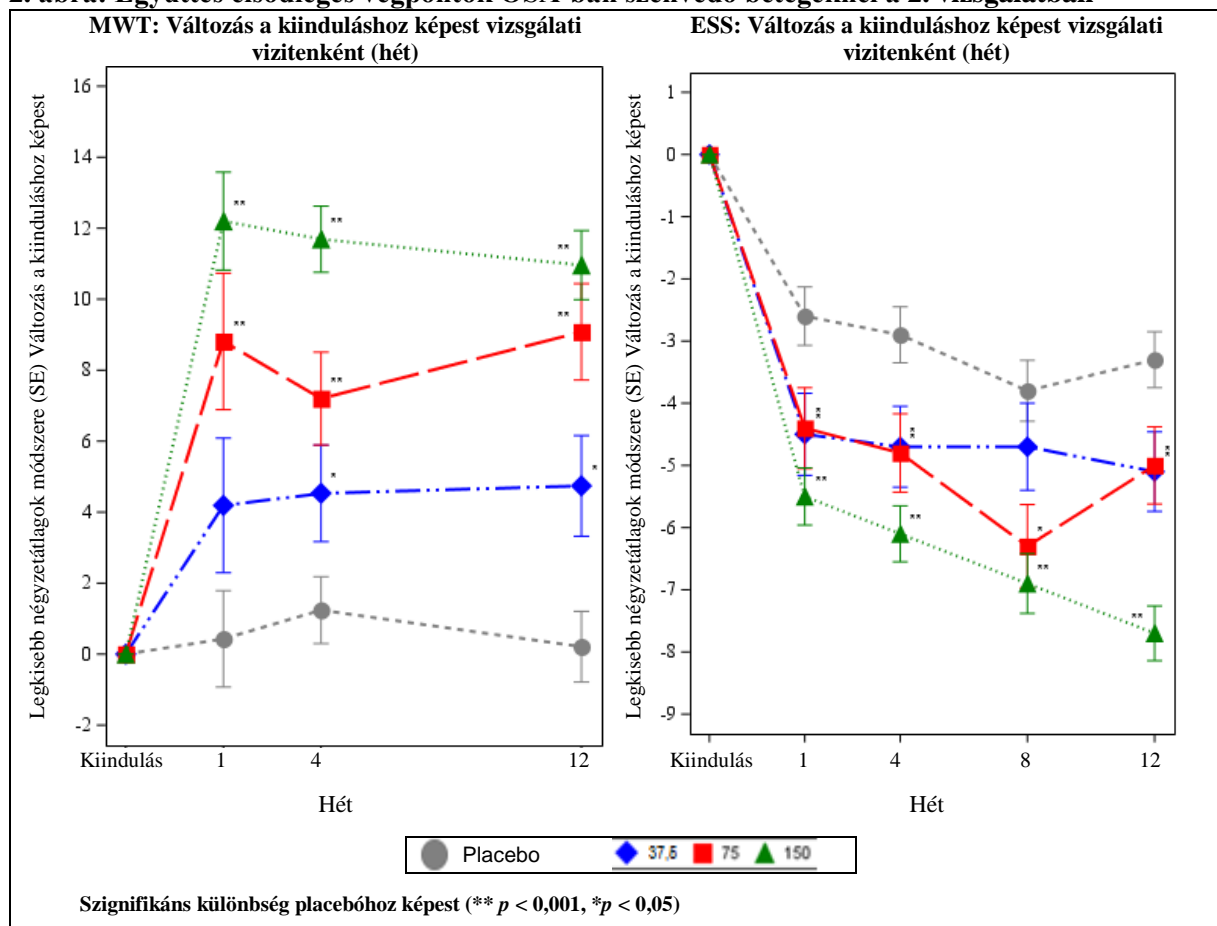
A 3. vizsgálatban a kiindulási demográfiai és betegségjellemzők hasonlóak voltak a 2. vizsgálat vizsgálati populációjában tapasztaltakhoz. A vizsgálatban 75 mg-os kezdő dózist alkalmaztak, amelyet a hatásosságtól és a tolerálhatóságtól függően egy dózisszinttel lehetett emelni legalább 3 napos időközönként 150 mg-ig vagy 300 mg-ig. A betegek csökkentették is az adagot 75 mg-ra vagy 150 mg-ra. A 4 hetes nyílt elrendezésű kezelés után a randomizált megvonásos szakaszban a szolriamfetollal kezelt betegeknél fennmaradt a javulás, míg a placeboval kezelt betegeknél rosszabbodás jelentkezett (a legkisebb négyzetátlagok módszerével meghatározott különbség 11,2 perc volt az MWT alapján és -4,6 pont az ESS alapján; a p-érték mindkét esetben $< 0,0001$ volt). A szolriamfetollal kezelt betegek közül kevesebben számoltak be rosszabbodásról a PGIC alapján (százalékos különbség 30%; $p = 0,0005$).

2. táblázat A 2. vizsgálatban részt vett, OSA-ban szenvedő betegek 12 hetes hatásossági eredményeinek áttekintése

	Kezelési csoport (n)	Átlagos kiindulási pontszám (SD)	Átlagos változás a kiinduláshoz képest	Különbség placebohoz képest (95%-os CI)	p-érték
MWT (perc)	Placebo (114)	12,58 (7,14)	Legkisebb négyzetek módszere (SE) 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)	Legkisebb négyzetek módszere (SE) –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
		A javulást mutató betegek százalékos aránya*	Százalékos különbség placebohoz képest (95%-os CI)	p-érték	
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 = szórás; SE = standard hiba; különbség placebohoz képest = a kiinduláshoz képest bekövetkezett változásban a legkisebb négyzetek módszerével meghatározott különbség az aktív készítmény és a placebo között. Az MWT eredményeket az első 4 MWT teszt alapján határozták meg, és a kiinduláshoz képest bekövetkezett pozitív irányú változás az elalvásig eltelt idő növekedését jelenti. Az ESS skálán kapott, kiinduláshoz képest negatív irányú változás a túlzott nappali álmoság javulását jelenti. *A PGIc alapján javulást mutató betegek százalékos arányába azok a betegek tartoznak bele, akik arról számoltak be, hogy „nagyon sokat” vagy „sokat javultak”, illetve „minimális mértékű” javulás következett be.

2. ábra: Együttes elsődleges végpontok OSA-ban szenvedő betegeknél a 2. vizsgálatban



Hosszú távú hatásosság narcolepsiában és OSA-ban

A 4. vizsgálat egy hosszú távú biztonságossági és hatásfenntartási vizsgálat volt, melynek során azoknál a felnőtt narcolepsiás vagy OSA-s betegeknél, akik befejeztek egy korábbi vizsgálatot, legfeljebb egy éven át alkalmazták a szolriamfetol-kezelést, és ez az időszak tartalmazott egy 2 hetes randomizált megvonásos, placebokontrollos szakaszt is legalább 6 hónapos szolriamfetol-kezelés után.

A randomizált megvonásos szakaszban alkalmazott hatásossági mutatók a következők voltak: az ESS eredményében a randomizált megvonásos szakasz kezdetétől a végéig bekövetkezett változás, valamint a PGIC alapján az általános klinikai állapotban bekövetkezett rosszabbodás. A kezdő dózis és a dózistitrálás azonos volt a 3. vizsgálatban alkalmazottal.

A legalább 6 hónapos nyílt elrendezésű kezelés után a randomizált megvonásos szakaszban a szolriamfetollal kezelt betegeknél fennmaradt a javulás, míg a placebóval kezelt betegeknél rosszabbodás jelentkezett (a legkisebb négyzetátlagok módszerével meghatározott különbség – 3,7 pont az ESS alapján; $p < 0,0001$). A szolriamfetollal kezelt betegek közül kevesebben számoltak be rosszabbodásról a PGIC alapján (százalékos különbség – 36,2%; $p < 0,0001$). Ezek az eredmények azt igazolják, hogy folyamatos szolriamfetol-kezelés esetén a hatásosság hosszú távon fennmarad, és a kezelés abbahagyásakor a kezelésből származó előny eltűnik.

Azoknál a betegeknél, akik a vizsgálat kezdetén elsődleges OSA terápiát alkalmaztak, nem változtattak a hosszú távú vizsgálat során az elsődleges OSA terápián.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a 6 évesnél idősebb, de 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Sunosi vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a narcolepsiában tapasztalható túlzott nappali álmoság tüneti kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A szolriamfetol orális biohasznosulása körülbelül 95%, csúcskoncentrációját a plazmában éhgyomri állapotban 2 órás medián t_{max} elteltével éri el (tartomány 1,25-3 óra).

A szolriamfetol magas zsírtartalmú étellel történt bevétele minimális változásokat eredményezett a c_{max} - és az AUC-értékben, ugyanakkor a t_{max} esetében körülbelül 1 órás késést figyeltek meg. Az eredmények azt mutatják, hogy a szolriamfetol étkezéstől függetlenül bevehető.

Eloszlás

A szolriamfetol látszólagos eloszlási térfogata körülbelül 198,7 l, ami azt jelzi, hogy a vascularis kompartmenten kívüli szöveti eloszlás nagyfokú. Humán plazmában a plazmafehérjékhez való kötődés 13,3% és 19,4% között mozgott a szolriamfetol 0,059-10,1 mikrogramm/ml-es koncentrációtartományában. Az átlagos vér-plazma koncentrációarány 1,16 és 1,29 között mozgott, ami arra utal, hogy a szolriamfetol kismértékben kötődik vérszerekhez.

Biotranszformáció

A szolriamfetol embernél minimális mértékben metabolizálódik.

Kölcsönhatások

A CYP2D6 gyenge gátlásától (IC_{50} : 360 mikromol/l) eltekintve, a szolriamfetol nem szubsztrátja és nem inhibitora egyik jelentősebb CYP enzimnek sem, és klinikailag releváns koncentrációkban nem indukálja a CYP1A2, 2B6, 3A4 vagy UGT1A1 enzimeket. Úgy tűnik, hogy a szolriamfetol nem szubsztrátja és nem inhibitora a P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 vagy OAT3 membrántranszportereknek. A szolriamfetol elsősorban a vizelettel választódik ki változatlan formában, és több renális kation-hatóanyag transzporter kis affinitású szubsztrátja, ugyanakkor a vizsgált egyedi transzporterek (OCT2, MATE1, OCTN1 és OCTN2) egyike iránt sem mutat erős affinitást. A szolriamfetol nem gátolja az OCT1, MATE2-K, OCTN1 vagy OCTN2 renális transzportereket, de gyenge inhibitora az OCT2 (IC_{50} : 146 mikromol/l) és MATE1 (IC_{50} : 211 mikromol/l) transzportereknek. Ezek az eredmények összességében azt mutatják, hogy szolriamfetolt szedő betegeknél klinikailag releváns farmakokinetikai gyógyszerkölcsönhatások jelentkezése nem valószínű.

Elimináció

A szolriamfetol látszólagos átlagos eliminációs felezési ideje 7,1 óra, a látszólagos teljes clearance-e pedig körülbelül 19,5 l/h. A szolriamfetol renális clearance-e körülbelül 18,2 l/h.

Egy humán tömeggyensúly vizsgálatban a szolriamfetol dózisének körülbelül 95%-át nyerték vissza a vizeletből változatlan formában, és a dózis 1%-át vagy kevesebbet nyerték vissza a minor inaktív N-acetil-szolriamfetol metabolit formájában. A renális clearance tette ki a látszólagos teljes clearance legnagyobb részét, és körülbelül 3-szorosa volt a kreatinin-clearance-nek, ami azt jelzi, hogy az anyavegyület eliminációjának fő útja valószínűleg az aktív tubularis szekréció.

Linearitás/nem-linearitás

A szolriamfetol a klinikai dózistartományban lineáris farmakokinetikát mutat. A dinamikus egyensúlyi (steady-state) állapot 3 napon belül jön létre, és napi egyszeri 150 mg alkalmazása várhatóan minimális mértékű szolriamfetol-akkumulációt eredményez (az egyszeri dóziséxpozíció 1,06-szorosa).

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

A normális veseműködésű (eGFR ≥ 90 ml/perc/1,73 m²) egyénekhez képest a szolriamfetol AUC-értéke enyhe fokú vesekárosodásban (eGFR 60-89 ml/perc/1,73 m²) körülbelül 1,5-ször, illetve közepesen súlyos fokú vesekárosodásban (eGFR 30-59 ml/perc/1,73 m²) körülbelül 2,3-szor, valamint súlyos fokú vesekárosodásban (eGFR < 30 ml/perc/1,73 m²) körülbelül 4,4-szer magasabb volt, t_{1/2}-értéke pedig enyhe fokú vesekárosodásban körülbelül 1,2-szeresére, közepesen súlyos fokú vesekárosodásban körülbelül 1,9-szeresére és súlyos fokú vesekárosodásban körülbelül 3,9-szeresére emelkedett. A vesekárosodás az átlagos c_{max}- és medián t_{max}-értékeket általában nem befolyásolta.

A normális veseműködésű (eGFR ≥ 90 ml/perc/1,73 m²) egyénekhez képest a szolriamfetol AUC-értéke nem hemodializált, végstádiumú vesebetegeknél körülbelül 6,2-szer, hemodializált végstádiumú vesebetegeknél pedig 4,6-szer magasabb volt, a t_{1/2} pedig legalább 13-szorosára emelkedett. A szolriamfetol alkalmazása végstádiumú vesebetegeknél nem javasolt. Végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél a szolriamfetol átlagosan 21%-a volt eltávolítható hemodialízissel.

Életkor, nem, rassz

Egy populációs farmakokinetikai elemzés azt mutatta, hogy az intrinsic kovariánsok közül az életkor, a nem és a rassz nem gyakorol klinikailag releváns hatásokat a szolriamfetol farmakokinetikájára.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – genotoxicitási és hím, valamint nőstény termékenységi – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokat végeztek napi egyszeri, *per os* adagolással egereknél (3 hónapos időtartam, NOAEL 17 mg/kg/nap), patkányokkal (6 hónapos időtartam 3 hónapos regenerálódási időszakkal, NOAEL nem került meghatározásra, LOAEL: 29 mg/kg/nap), valamint kutyákkal (12 hónapos időtartam 3 hónapos regenerálódási időszakkal, NOAEL nem került meghatározásra, LOAEL: 8 mg/kg/nap). Ezen vizsgálatokból származó, szolriamfetolra vonatkozó AUC alapú biztonságossági faktorok értéke (a napi 150 mg-os maximális ajánlott humán dózis mellett létrejövő klinikai AUC-értékkel történt összehasonlítás alapján) 1 alatt volt egereknél (a NOAEL alapján) és 2 alatt patkányoknál és kutyáknál (a LOAEL alapján), ami főként a szolriamfetol központi idegrendszer aktivitására gyakorolt túlzott farmakológiai hatásaiból adódott.

Hosszú távú karcinogenitási vizsgálatokat végeztek szolriamfetol napi 20, 65 és 200 mg/kg-ig terjedő orális dózisaival legfeljebb 104 héten át kezelt egerekkel, valamint szolriamfetol napi 35, 80 és 200 mg/kg-ig terjedő orális dózisaival legfeljebb 101 héten át kezelt patkányokkal. A szolriamfetol ezekben az élethosszig tartó karcinogenitási vizsgálatokban nem növelte az észlelt neoplasiák előfordulási gyakoriságát. A nagy dózistól a maximálisan ajánlott humán dóziséig (MRHD, 150 mg/nap) terjedő tartományban az AUC alapú biztonságossági küszöb 7,8 körül volt egereknél és 20,7 körül patkányoknál. Figyelembe véve a negatív genotoxicitási vizsgálatokat, valamint azt a tényt, hogy a szolriamfetol egyik karcinogenitási vizsgálatban sem növelte a tumorok előfordulási gyakoriságát, megállapítható, hogy a szolriamfetol az emberre nézve nem jelent karcinogenitási kockázatot. A kontrollokhoz képest a túlélési arány csökkent volt a szolriamfetollal kezelt (hím) egereknél, ez legkifejezettebben a napi 65 mg/kg-os dózis mellett jelentkezett (2,9 körüli AUC alapú biztonságossági küszöb az MRHD-hoz viszonyítva), a szolriamfetollal kezelt patkányoknál azonban ezt nem figyelték meg.

Embriofetalis fejlődés

Az embriofetalis fejlődésre kifejtett lehetséges hatásokat vemhes patkányoknál és nyulaknál vizsgálták. Embriofetalis toxicitás (fokozott posztimplantációs veszteség patkányoknál, a skeletalis rendellenességek fokozott incidenciája, köztük a szegycsontot felépítő szelvények illeszkedési zavara

patkányoknál és nyulaknál, a hátsó végtagok rotációja és hajlott csontok patkányoknál, valamint csökkent magzati testtömeg mindkét fajnál), valamint patkányoknál a situs inversus csak anyai toxicitás (csökkent testtömeg) jelenléte mellett volt nyilvánvaló. Nem állapítható meg, hogy az embriotoxicitás az anyai toxicitás következménye vagy a szolriamfetol közvetlen hatása volt-e. Egy vemhes patkányoknál végzett eloszlási vizsgálatban a ¹⁴C-izotóppal jelölt szolriamfetolt kimutatták a magzataburokban (a vérszint kb. kétszeresének megfelelő koncentrációban), a placentában és a magzat egész testében (a vérszinttel majdnem azonos koncentrációban), ennél fogva a magzatra gyakorolt közvetlen toxikus hatás nem zárható ki. Patkányoknál az anyaállatra és a fejlődésre kimutatható káros hatást nem okozó szint [no observed adverse effect level, NOAEL] mellett megfigyelt expozíciós küszöb a maximálisan ajánlott humán dózis (maximal recommended human dose, MRHD) mellett emberről létrejövő expozíciónál kisebb volt (az AUC alapján 0,6-0,7), míg nyulaknál az anyai és a fejlődési NOAEL mellett megfigyelt expozíciós küszöbök 6 alattiak (mg/m² testfelület alapján).

Prenatális és posztnatális fejlődés

Patkányoknál az MRHD mellett kialakuló humán expozíció (AUC) 0,6-0,7-szeresét meghaladó expozíciós szintek (AUC) a vemhesség és a laktáció időszakában alkalmazva anyai toxicitást és az utód növekedésére és fejlődésére gyakorolt mellékhatásokat eredményezett. Az MRHD mellett kialakuló humán expozíció (AUC) 8-12-szeresének megfelelő expozíciós szintek (AUC) mellett a tanulásra és a memóriára kifejtett hosszú távú hatásokat nem figyelték meg, de az utódok párosodási és vemhességi mutatói csökkentek voltak.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

hidroxipropil-cellulóz
magnézium-sztearát

Filmbevonat

poli(vinil-alkohol)
makrogol
talkum
titán-dioxid (E 171)
sárga vas-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év
A tartály első felbontása után: 120 nap

6.4 Különleges tárolási előírások

Buborékcsomagolás: Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Tartály: Felnyitás után 4 hónapon belül felhasználandó. A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/PCTFE/alumínium buboréksomagolás.
7, 28 vagy 56 db filmtablettát tartalmazó kiszerelés.

Nagysűrűségű polietilén (HDPE) tartály beépített szilícium-dioxid gél páramentesítővel ellátott polipropilén (PP) biztonsági gyermekzárral ellátott kupakkal. 30 vagy 100 db filmtablettát tartalmaz tartályonként.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

2020. január 16

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2020. augusztus 21

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.