

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sunosi 75 mg plėvele dengtos tabletės
Sunosi 150 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Sunosi 75 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra solriamfetolo hidroklorido, atitinkančio 75 mg solriamfetolo.

Sunosi 150 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra solriamfetolo hidroklorido, atitinkančio 150 mg solriamfetolo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Sunosi 75 mg plėvele dengtos tabletės

Geltona arba tamsiai geltona, pailga tabletė, 7,6 mm x 4,4 mm, kurios vienoje pusėje įspausta „75“, o kitoje pusėje yra vagelė.

Tabletę galima padalyti į lygias dozes.

Sunosi 150 mg plėvele dengtos tabletės

Geltona, pailga tabletė, 9,5 mm x 5,6 mm, kurios vienoje pusėje įspausta „150“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Sunosi skirtas budrumui padidinti ir per dideliu mieguistumu dienos metu sumažinti suaugusiems pacientams, sergantiems narkolepsija (su katapleksija arba be jos).

Sunosi skirtas budrumui padidinti ir per dideliu mieguistumu dienos metu (PDMDM) sumažinti suaugusiems pacientams, sergantiems obstrukcine miego apnėja (OMA), kuriems PDMDM nebuvo patenkinamai gydoma taikant pirminį OMA gydymą, pvz., palaikant nuolatinį teigiamą slėgį kvėpavimo takuose (angl. *continuous positive airway pressure, CPAP*).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti sveikatos priežiūros specialistas, turintis narkolepsijos arba OMA gydymo patirties.

Sunosi nėra gydymas, skirtas pagrindinei kvėpavimo takų obstrukcijai gydyti pacientams, sergantiems OMA. Šiems pacientams reikia toliau tęsti pirminį OMA gydymą.

Prieš pradėdant gydymą solriamfetolu, reikia įvertinti kraujospūdį bei širdies susitraukimų dažnį ir gydymo metu periodiškai stebėti, ypač padidinus dozę. Prieš pradėdant gydymą solriamfetolu, reikia kontroliuoti esamą hipertenziją, ir atsargiai gydyti pacientus, kuriems yra didesnė sunkių nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių reiškinių (SNŠKR) rizika, ypač pacientus, kuriems jau yra hipertenzija, pacientus, kurie serga nustatyta širdies ir kraujagyslių arba smegenų kraujagyslių liga, ir senyvus pacientus.

Reikia periodiškai įvertinti tolesnio gydymo solriamfetolu poreikį. Jeigu pacientui padidėja kraujospūdis arba širdies susitraukimų dažnis ir tai nepaeina sumažinus solriamfetolo dozę arba taikant kitą atitinkamą medicininę intervenciją, reikia apsvarstyti solriamfetolo vartojimo nutraukimą. Reikia vartoti atsargiai kartu su vaistiniais preparatais, kurie didina kraujospūdį ir širdies susitraukimų dažnį (žr. 4.5 skyrių).

Dozavimas

Narkolepsija

Rekomenduojama pradinė dozė yra 75 mg kartą per parą, vartojama pabudus. Jei yra klinikinių indikacijų, pacientams, kuriems yra sunkus mieguistumas, galima apsvarstyti 150 mg pradinę dozę. Priklausomai nuo klinikinio atsako, dozę galima didinti, padvigubinant dozę ne dažniau kaip kas 3 dienas, o rekomenduojama didžiausia paros dozė yra 150 mg kartą per parą.

OMA

Rekomenduojama pradinė dozė yra 37,5 mg kartą per parą, vartojama pabudus. Priklausomai nuo klinikinio atsako, dozę galima didinti, padvigubinant dozę ne dažniau kaip kas 3 dienas, o rekomenduojama didžiausia paros dozė yra 150 mg kartą per parą.

Sunosi galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Reikia vengti vartoti Sunosi likus mažiau nei 9 valandoms prieš miegą, nes tai gali turėti įtakos nakties miegui.

Ilgalaikis vartojimas

Ilgą laiką gydant pacientus, kuriems skiriamas solriamfetolas, reikia periodiškai įvertinti poreikį tęsti gydymą ir tinkamą dozę.

Ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės (> 65 metų)

Duomenų apie senyvus žmones nepakanka. Reikia apsvarstyti mažesnių dozių vartojimą ir atidesnį šios populiacijos stebėjimą (žr. 4.4 skyrių). Solriamfetolas daugiausiai šalinamas per inkstus ir, kadangi senyvi pacientai yra labiau linkę į inkstų funkcijos susilpnėjimą, šiems pacientams gali reikėti koreguoti dozę pagal kreatinino klirensą.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 60-89 ml/min.): dozės koreguoti nereikia.

Vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 30-59 ml/min.): rekomenduojama pradinė dozė yra 37,5 mg kartą per parą. Po 5 dienų dozę galima padidinti iki didžiausios 75 mg dozės kartą per parą.

Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 15-29 ml/min.): rekomenduojama dozė yra 37,5 mg kartą per parą.

Paskutinės stadijos inkstų liga (kreatinino klirensas < 15 ml/min.): solriamfetolo nerekomenduojama vartoti pacientams, kurie serga paskutinės stadijos inkstų liga.

Vaikų populiacija

Sunosi saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams (< 18 metų) dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Sunosi skirtas vartoti per burną.

Norint vartoti 37,5 mg dozę, galima padalyti 75 mg tabletę pusiau, laužiant ties vagele.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Miokardo infarktas per pastaruosius metus, nestabili krūtinės angina, nekontroliuojama hipertenzija, sunki širdies aritmija ir kiti sunkūs širdies sutrikimai.
- Kartu vartojant monoaminooksidazės inhibitorius (MAO inhibitorius) arba per 14 dienų nuo gydymo MAO inhibitoriais nutraukimo (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Psichikos sutrikimų simptomai

Solriamfetolas nebuvo tirtas pacientams, kurie anksčiau sirgo arba dabar kartu serga psichoze ar bipoliniais sutrikimais. Šiuos pacientus reikia gydyti atsargiai dėl psichikos nepageidaujamų reakcijų, galinčių sustiprinti jau esamų psichikos sutrikimų simptomus (pvz., manijos epizodus).

Reikia atidžiai stebėti, ar solriamfetolu gydomiems pacientams nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų, pvz., nerimas, nemiga ir dirglumas. Šios nepageidaujamos reakcijos dažnai pastebėtos gydymo pradžioje, tačiau paprastai toliau gydant praeidavo. Jei šie simptomai išlieka arba pasunkėja, reikia apsvarstyti dozės mažinimą ar vaisto vartojimo nutraukimą.

Kraujospūdis ir širdies susitraukimų dažnis

Klinikinių tyrimų duomenų analizės parodė, kad gydymas solriamfetolu, priklausomai nuo dozės, didina sistolinį kraujospūdį, diastolinį kraujospūdį ir širdies susitraukimų dažnį.

Epidemiologiniai duomenys rodo, kad ilgalaikis kraujospūdžio padidėjimas didina sunkių nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių reiškinių (SNŠKR), įskaitant insultą, širdies priepuolį bei mirtį dėl širdies ir kraujagyslių reiškinių, riziką. Absoliučios rizikos padidėjimo laipsnis gydomai populiacijai priklauso nuo kraujospūdžio padidėjimo ir polinkio į SNŠKR. Daugeliui pacientų, sergančių narkolepsija ir OMA, yra įvairių SNŠKR rizikos veiksnių, įskaitant hipertenziją, diabetą, hiperlipidemiją ir didelį kūno masės indeksą (KMI).

Negalima vartoti pacientams, kuriems yra nestabili širdies ir kraujagyslių liga, sunki širdies aritmija ir kitų sunkių širdies sutrikimų (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, gali būti didesnė padidėjusio kraujospūdžio ir širdies susitraukimų dažnio rizika dėl ilgo solriamfetolo pusinės eliminacijos laiko.

Piktnaudžiavimas

Sunosi poveikis buvo vertinamas atliekant žmonių piktnaudžiavimo galimybės tyrimą, ir buvo nustatyta maža piktnaudžiavimo galimybė. Šio klinikinio tyrimo rezultatai parodė, kad vartojant solriamfetolo priklausomybės nuo vaisto balai buvo didesni už placebo, tačiau paprastai buvo panašūs

kaip arba mažesni nei fentermino (silpno stimulatoriaus). Pacientus, kurie anksčiau piktnaudžiavo stimulatoriumi (pvz., metilfenidatu, amfetaminu) arba alkoholiu, reikia gydyti atsargiai, taip pat reikia stebėti, ar jiems nepasireiškia netinkamo vartojimo arba piktnaudžiavimo solriamfetolu požymių.

Uždaro kampo glaukoma

Pacientams, vartojantiems solriamfetolą, gali pasireikšti midriazė. Atsargiai reikia vartoti pacientams, kuriems yra padidėjęs akispūdis arba uždaro kampo glaukomos rizika.

Vaisingo amžiaus moterys arba jų partneriai

Vaisingo amžiaus moterys arba jų partneriai turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą solriamfetolo vartojimo metu (žr. 4.6 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta (žr. 5.2 skyrių).

Solriamfetolo negalima vartoti kartu su MAO inhibitoriais arba per 14 dienų nuo gydymo MAO inhibitoriais nutraukimo, nes tai gali padidinti hipertenzinės reakcijos riziką (žr. 4.3 skyrių).

Kartu vartoti vaistinius preparatus, didinančius kraujospūdį ir širdies susitraukimų dažnį, reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai, kurie didina dopamino kiekį arba kurie jungiasi tiesiogiai su dopamino receptoriais, gali sąlygoti farmakodinaminę sąveiką su solriamfetolu. Kartu su tokiais vaistiniais preparatais reikia vartoti atsargiai.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie solriamfetolo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Tyrimai su gyvūnais parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Sunosi nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Nežinoma, ar solriamfetolas išsiskiria į motinos pieną. Tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad solriamfetolas išsiskiria į gyvūnų pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo Sunosi.

Vaisingumas

Solriamfetolo poveikis žmonėms nežinomas. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio vaisingumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Tikėtinas silpnas poveikis stabiliomis solriamfetolo dozėmis gydomų pacientų gebėjimui vairuoti. Po solriamfetolo vartojimo gali pasireikšti galvos svaigimas ir dėmesio sutrikimas (žr. 4.8 skyrių).

Solriamfetolą vartojančius pacientus, kuriems yra nenormalus mieguistumas, reikia informuoti, kad normalus budrumas jiems gali nebegrįžti. Reikia dažnai pakartotinai įvertinti pacientų, kuriems yra per didelis mieguistumas dienos metu, įskaitant vartojančius solriamfetolą, mieguistumo laipsnį ir, jei

taikytina, patariama vengti vairuoti arba imtis kitos galimai pavojingos veiklos, ypač gydymo pradžioje arba pakeitus dozę.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo galvos skausmas (11,1 %), pykinimas (6,6 %) ir sumažėjęs apetitas (6,8 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamų reakcijų dažnis nustatytas vadovaujantis šiais MedRDA klasifikacijos apibūdinimais: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnis
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Sumažėjęs apetitas	Dažnas
Psichikos sutrikimai	Nerimas	Dažnas
	Nemiga	Dažnas
	Dirglumas	Dažnas
	Bruksizmas	Dažnas
	Susijaudinimas	Nedažnas
	Neramumas	Nedažnas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Labai dažnas
	Galvos svaigimas	Dažnas
	Dėmesio sutrikimas	Nedažnas
	Drebulys	Nedažnas
Širdies sutrikimai	Palpitacijos	Dažnas
	Tachikardija	Nedažnas
Kraujagyslių sutrikimai	Hipertenzija	Nedažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kosulys	Dažnas
	Dispneja	Nedažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas	Dažnas
	Viduriavimas	Dažnas
	Burnos džiūvimas	Dažnas
	Pilvo skausmas	Dažnas
	Vidurių užkietėjimas	Dažnas
	Vėmimas	Dažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Hiperhidrozė	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nerimavimo pojūtis	Dažnas
	Diskomfortas krūtinėje	Dažnas
	Krūtinės skausmas	Nedažnas
	Troškulys	Nedažnas
Tyrimai	Padidėjęs širdies susitraukimų dažnis	Nedažnas
	Padidėjęs kraujospūdis	Dažnas
	Sumažėjęs svoris	Nedažnas

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Gydymo pradžia

Dauguma dažniausiai nustatytų nepageidaujamų reakcijų pasireiškė per pirmąsias 2 gydymo savaites ir daugumai pacientų praėjo, o reakcijų trukmės mediana buvo mažiau nei 2 savaitės.

Nuo dozės priklausomos nepageidaujamos reakcijos

12 savaičių trukmės klinikiniuose tyrimuose, kuriuose 37,5 mg, 75 mg ir 150 mg per parą solriamfetolo dozės buvo lyginamos su placebo, šios nepageidaujamos reakcijos buvo susijusios su doze: galvos skausmas, pykinimas, sumažėjęs apetitas, nerimas, viduriavimas ir burnos džiūvimas. Ryšys su doze OMA ir narkolepsija sergantiems pacientams paprastai buvo panašus. Gydomo pradžioje dažnai nustatyti tam tikri reiškiniai, pvz., nerimas, nemiga, dirglumas ir susijaudinimas, tačiau toliau gydant paprastai jie praeidavo. Jei šie simptomai išlieka arba pasunkėja, reikia apsvarstyti dozės mažinimą ar vaisto vartojimo nutraukimą (žr. 4.4 skyrių).

Gydymo nutraukimas

12 savaičių trukmės placebo kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose 11 iš 396 solriamfetolu gydomų pacientų (3 %) solriamfetolo vartojimas buvo nutrauktas dėl nepageidaujamos reakcijos, palyginti su 1 iš 226 pacientų (< 1 %), vartojusių placebo. Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių buvo nutrauktas gydymas daugiau nei vienam solriamfetolu gydomam pacientui, ir dažniau nei vartojusiems placebo, buvo nerimas, palpitacijos ir neramumas, visos pasireiškė rečiau nei 1 %.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santyki. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu solriamfetolo perdozavimo atvejų nenustatyta.

Sveikiems savanoriams buvo viena lengvos vėlyvosios diskinezijos nepageidaujama reakcija ir viena vidutinio sunkumo akatizijos nepageidaujama reakcija, kurios pasireiškė vartojant supraterapinę 900 mg dozę; nutraukus gydymą, simptomai išnyko.

Specialių priešnuodžių nėra. Netyčia perdozavus, turi būti suteikiama bendra simptominei ir palaikomoji medicininė pagalba ir, jei reikia, pacientai turi būti atidžiai stebimi.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – psichoanaleptikai, centrinio veikimo simpatomimetikai, ATC kodas – N06BA14.

Veikimo mechanizmas

Solriamfetolo mechanizmas (-ai) pacientų, kuriems yra per didelis mieguistumas dienos metu, susijęs su narkolepsija arba obstrukcine miego apnėja, budrumui pagerinti nėra visiškai išaiškintas. Tačiau jo veiksmingumą gali sąlygoti jo, kaip dopamino ir norepinefrino (noradrenalino) reabsorbcijos inhibitoriaus (DNRI), veikimas.

Farmakodinaminis poveikis

In vitro duomenys

Radioligandų jungimosi eksperimentais su ląstelėmis, kuriose yra klonuotų žmogaus receptorių / nešiklių raiška, nustatytas solriamfetolo afinitetas dopamino (replikatas $K_i = 6,3$ ir $14,2 \mu\text{M}$) bei norepinefrino (noradrenalino) nešikliui (replikatas $K_i = 3,7$ ir $> 10 \mu\text{M}$), tačiau reikšmingo afiniteto

serotonino nešikliui nenustatyta. Solriamfetolas slopino dopamino (replikatas $IC_{50} = 2,9$ ir $6,4 \mu M$) bei norepinefrino (noradrenalino) ($IC_{50} = 4,4 \mu M$), tačiau ne serotonino reabsorbciją šiose ląstelėse.

In vivo tyrimų su gyvūnais duomenys

Žiurkėms duodant parenterines dozes, sukeliančias aiškų prabudimą skatinantį poveikį, solriamfetolas didino tiek dopamino kiekį dryžuotame kūne (*striatum*), tiek ir norepinefrino (noradrenalino) kiekį prefrontalinėje žievėje, tačiau autoradiografiniu eksperimentu reikšmingo jo jungimosi su dopamino ir norepinefrino (noradrenalino) nešikliu žiurkių organizme nenustatyta.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Narkolepsija

12 savaičių trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotu, placebo kontroliuojamu, lygiagrečių grupių tyrimu Nr. 1 buvo tiriamas solriamfetolo veiksmingumas suaugusiems pacientams, sergantiems narkolepsija (su katapleksija arba be jos).

Kad būtų įtraukti į šį tyrimą, pacientams turėjo būti nustatytas per didelis mieguistumas dienos metu (balas pagal *Epworth* mieguistumo skalę [angl. *Epworth Sleepiness Scale*, ESS] buvo 10 ar didesnis) ir pasunkėjęs budrumo išlaikymas (vidutinis latentinis miego laikotarpis buvo mažiau kaip 25 minutės), kaip nustatyta pagal pradinio įvertinimo metu atliktą 40 minučių trukmės budrumo išlaikymo testo (angl. *Maintenance of Wakefulness Test*, MWT) pirmųjų 4 tyrimų vidurkį.

Veiksmingumo rodikliai buvo pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 12-osios savaitės, atsižvelgiant į šiuos kriterijus: gebėjimas išlaikyti budrumą, vertinant vidutinį latentinį miego laikotarpį pagal MWT, per didelis mieguistumas dienos metu, vertinant pagal ESS, ir bendrosios klinikinės būklės pagerėjimas, vertinant pagal pacientų bendro įspūdžio apie pokytį (angl. *Patient Global Impression of Change*, PGIC) skalę. ESS yra 8 punktų pacientų nurodytas tikimybės užmigti užsiimant įprasta kasdiene veikla įvertinimas. PGIC yra 7 balų skalė nuo „labai pagerėjo“ iki „labai pablogėjo“, kuria įvertinamas paciento nurodytas klinikinės būklės pokytis.

Pacientams, sergantiems narkolepsija, buvo būdingas sumažėjęs budrumas ir per didelis mieguistumas dienos metu, kaip rodė pradinio įvertinimo atitinkamai MWT vidutinio latentinio miego laikotarpio ir ESS balai (1 lentelė). Dauguma pacientų anksčiau vartojo psichostimuliuojantį. Iš viso maždaug pusei pacientų buvo katapleksija; demografiniai ir pradinio įvertinimo rodikliai pacientams, kuriems buvo katapleksija ir kuriems jos nebuvo, buvo panašūs.

Šiame tyrime pacientams, sergantiems narkolepsija, atsitiktinių imčių būdu kartą per parą buvo skiriama 75 mg, 150 mg arba 300 mg solriamfetolo (du kartus viršijant didžiausią rekomenduojamą paros dozę) arba placebo. Po 12 savaičių pacientams, kuriems atsitiktinių imčių būdu buvo paskirta vartoti 150 mg dozę, nustatytas statistiškai reikšmingas MWT ir ESS (sudėtinių pirminių vertinamųjų baigčių), taip pat PGIC (pagrindinės antrinės vertinamosios baigties) rodiklių pagerėjimas, palyginti su placebo. Pacientams, kuriems atsitiktinių imčių būdu buvo skiriama 75 mg dozė, nustatytas statistiškai reikšmingas ESS, bet ne MWT ar PGIC pagerėjimas (1 lentelė). Šis poveikis priklausė nuo dozės, jis pastebėtas 1-ąją savaitę ir išliko viso tyrimo metu (1 pav.). Apskritai, skiriant tas pačias dozes, mažesnis poveikis nustatytas pacientams, kuriems pradinio įvertinimo metu buvo sunkesnis mieguistumas nei kuriems jis buvo mažiau sunkus. Po 12 savaičių pacientams, kuriems atsitiktinių imčių būdu buvo skiriama 150 mg solriamfetolo, nustatytas ilgalaikis budrumo padidėjimas visą dieną, kuris kiekvieno iš 5 MWT tyrimų metu buvo statistiškai reikšmingas, palyginti su placebo, ir kuris truko maždaug 9 valandas po dozės vartojimo. Nustatytas nuo dozės priklausomas gebėjimo užsiimti kasdiene veikla pagerėjimas, vertinant pagal miego Trumposios miego klausimyno versijos funkcinius rezultatus (angl. *Functional Outcomes of Sleep Questionnaire Short Version*, FOSQ-10). Didesnių kaip 150 mg per parą dozių vartojimas nepadidina veiksmingumo tiek, kad atsvertų su doze susijusias nepageidaujamas reakcijas.

Solriamfetolo vartojimas neveikė naktinio miego, kaip nustatyta taikant polisomnografiją.

1 lentelė. Tyrimo Nr. 1 veiksmingumo rezultatų apžvalga po 12 savaičių pacientams, sergantiems narkolepsija

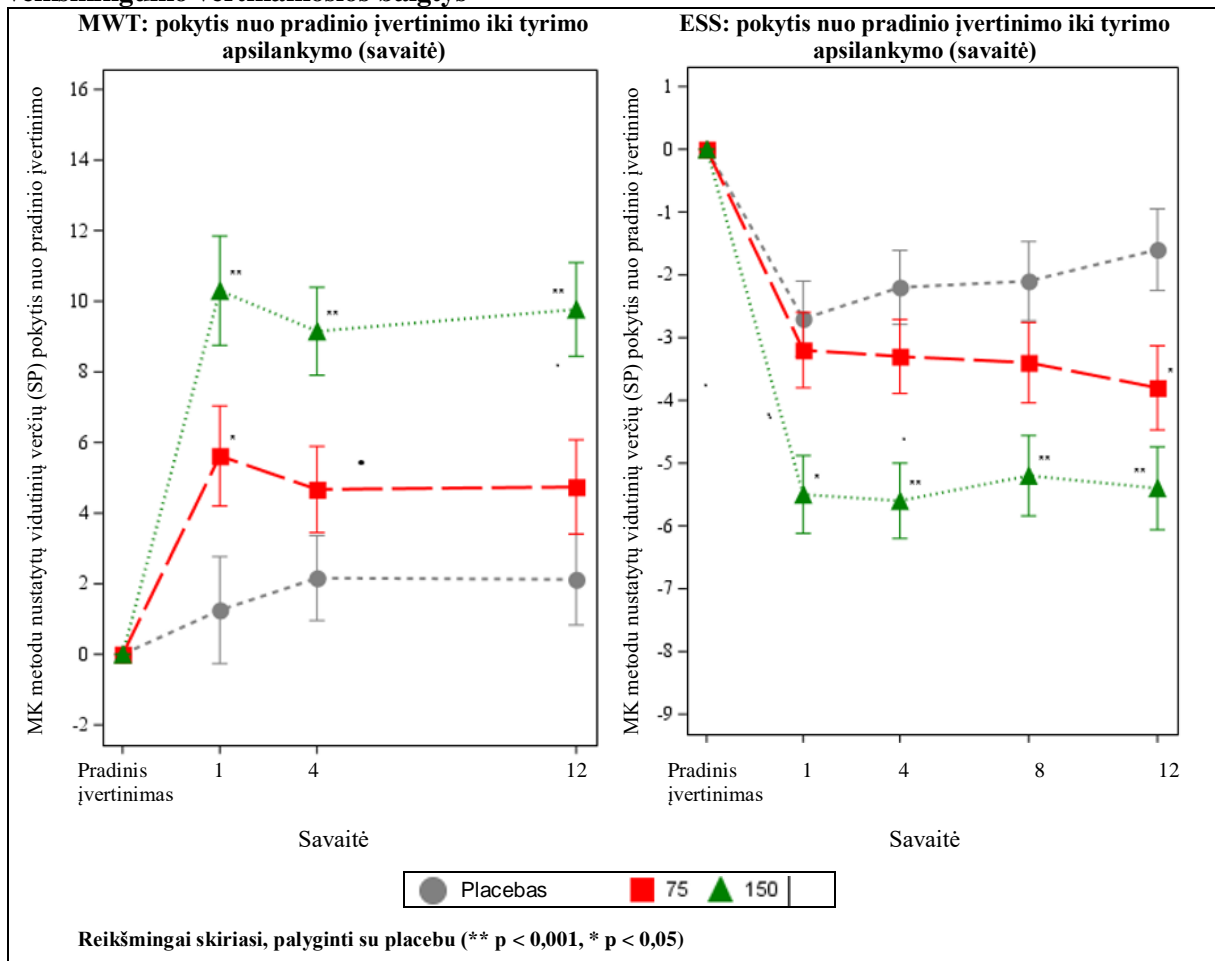
	Gydymo grupės (N)	Vidutinis pradinio įvertinimo balas (SN)	Vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo	Skirtumas, palyginti su placebo (95 % PI)	P vertė
MWT (min.)	<i>Tyrimas Nr. 1</i>		<u>MK metodu nustatytos vidutinės vertės (SP)</u>		
	Placebas (58)	6,15 (5,68)	2,12 (1,29)	-	-
	Sunosi 75 mg (59)	7,50 (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>Tyrimas Nr. 1</i>		<u>MK metodu nustatytos vidutinės vertės (SP)</u>		
	Placebas (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
		Procentinė dalis pacientų, kurių būklė pagerėjo*		Procentinis skirtumas, palyginti su placebo (95 % PI)	P vertė
PGIc	<i>Tyrimas Nr. 1</i>				
	Placebas (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

SN = standartinis nuokrypis; SP = standartinė paklaida; MK metodu nustatytos vidutinės vertės = mažiausių kvadratų metodu nustatytos vidutinės vertės; skirtumas, palyginti su placebo = MK metodu nustatytų veikliojo vaisto ir placebo vidutinių verčių skirtumas pagal pokytį nuo pradinio įvertinimo. MWT rezultatai gauti iš pirmųjų 4 MWT tyrimų, teigiamas pokytis nuo pradinio įvertinimo rodo, kad latentinis miego laikotarpis pailgėjo. ESS neigiamas pokytis nuo pradinio įvertinimo rodo per didelio mieguistumo dienos metu sumažėjimą.

*Pacientų, kurių būklė pagerėjo pagal PGIc, procentinė dalis apima tuos, kurie pranešė apie labai didelį, didelį ir mažą pagerėjimą.

[†]Nominalioji p vertė.

1 pav. Tyrime Nr. 1 dalyvavusių pacientų, sergančių narkolepsija, sudėtinės pirminės veiksmingumo vertinamosios baigtys



OMA

12 savaičių trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotu, placebo kontroliuojamu, lygiagrečių grupių tyrimu Nr. 2 buvo vertinamas solriamfetolo veiksmingumas suaugusiems pacientams, sergantiems OMA. Šio tyrimo sudėtinės pirminės ir pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys buvo identiškios tyrimo Nr. 1 baigtims. Tyrimas Nr. 3 buvo 6 savaičių trukmės, atsitiktinių imčių vartojimo nutraukimo, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas, lygiagrečių grupių solriamfetolo veiksmingumo suaugusiems pacientams, sergantiems OMA, tyrimas. Veiksmingumo rodikliai atsitiktinių imčių vartojimo nutraukimo laikotarpiu buvo pokytis nuo atsitiktinių imčių vartojimo nutraukimo laikotarpio pradžios iki pabaigos pagal MWT, ESS ir bendrosios klinikinės būklės pablogėjimą, vertinant pagal PGIC.

Kad būtų įtraukti į abu tyrimus, pradinio įvertinimo metu pacientams turėjo būti nustatytas per didelis mieguistumas dienos metu (ESS balas ≥ 10) ir pasunkėjęs budrumo išlaikymas (vidutinis latentinis miego laikotarpis < 30 minučių, vertinant pagal pirmųjų 4 MWT tyrimų vidurkį). Pacientai buvo tinkami dalyvauti tyrimu, jeigu jiems: 1) tuo pat metu buvo taikomas pirminis OMA gydymas (bet kuris gydymo režimo laikymosi lygis); 2) anksčiau bent vieną mėnesį buvo taikomas pirminis gydymas su bent vienu dokumentuotu gydymo koregavimu arba 3) buvo atlikta chirurginė intervencija mėginant gydyti pagrindinę obstrukciją. Pacientai buvo skatinami tęsti savo esamą pirminį OMA gydymą tuo pačiu taikymo lygiu viso tyrimo metu. Pacientai buvo neįtraukiami į tyrimą tik remiantis jų pirminio gydymo taikymu, jei jie buvo atsisakę bandyti pirminį gydymą, pvz., CPAP, burnos prietaisą arba chirurginę intervenciją, skirtą jų pagrindinei obstrukcijai gydyti.

Tyrimu Nr. 2 pacientams, sergantiems OMA, buvo būdingas sumažėjęs budrumas ir per didelis mieguistumas dienos metu, kaip rodė pradinio įvertinimo atitinkamai MWT vidutinio latentinio miego laikotarpio ir ESS balai (2 lentelė). Maždaug 71 % pacientų laikėsi gydymo režimo (pvz., ≥ 4 valandos per naktį ≥ 70 % naktų); pacientų demografiniai ir pradinio įvertinimo rodikliai buvo panašūs,

nepriklausomai nuo pirminio OMA gydymo režimo laikymosi. Pradinio įvertinimo metu pirminis OMA gydymas buvo taikomas maždaug 73 % pacientų; iš šių pacientų 92 % pacientų naudojo teigiamo slėgio kvėpavimo takuose palaikymą (angl. PAP).

Pacientams atsitiktinių imčių būdu kartą per parą buvo skiriama solriamfetolo 37,5 mg, 75 mg, 150 mg, 300 mg (du kartus viršijant didžiausią rekomenduojamą paros dozę) dozė arba placebo. Po 12 savaičių pacientams, atsitiktinių imčių būdu suskirstytiems į 75 mg ir 150 mg dozių grupes, nustatytas statistiškai reikšmingas MWT ir ESS (sudėtinių pirminių vertinamųjų baigčių), taip pat PGIC (pagrindinės antrinės vertinamosios baigties) rodiklių pagerėjimas, palyginti su placebo (2 lentelė). Pacientams, kuriems atsitiktinių imčių būdu buvo skiriama 37,5 mg solriamfetolo, nustatytas statistiškai reikšmingas MWT ir ESS rodiklių pagerėjimas. Šis poveikis pastebėtas 1-ąją savaitę, išliko viso tyrimo metu ir priklausė nuo dozės (2 pav.). Po 12 savaičių pacientams, kuriems atsitiktinių imčių būdu buvo skiriama 75 mg ir 150 mg Sunosi, nustatytas ilgalaikis budrumo padidėjimas visą dieną, kuris kiekvieno iš 5 MWT tyrimų metu buvo statistiškai reikšmingas, palyginti su placebo, ir kuris truko maždaug 9 valandas po dozės vartojimo. Buvo stebimas nuo dozės priklausomas gebėjimo atlikti kasdienę veiklą pagerėjimas, išmatuotas pagal FOSQ-10. Didesnių kaip 150 mg per parą dozių vartojimas nepadidina veiksmingumo tiek, kad atsvertų su doze susijusias nepageidaujamas reakcijas.

Tyrimo Nr. 2 metu solriamfetolo vartojimas neveikė naktinio miego, kaip nustatyta taikant polisomnografiją. 12 savaičių trukmės tyrimo laikotarpiu nė vienoje gydymo grupėje nenustatyta jokių kliniškai reikšmingų pirminio OMA gydymo taikymo pokyčių. Pirminio OMA gydymo režimo laikymasis / nesilaikymas nelėmė skirtingo veiksmingumo.

Tyrimo Nr. 3 pradinio įvertinimo demografiniai ir ligos rodikliai buvo panašūs į tyrimo Nr. 2 populiacijos. Vaisto buvo pradėta vartoti po 75 mg dozę kartą per parą, šią dozę vienu dozės lygiu buvo galima padidinti ne dažniau kaip kas 3 dienas, atsižvelgiant į veiksmingumą ir toleravimą, iki 150 mg arba 300 mg. Pacientams taip pat galima buvo mažinti dozę iki 75 mg arba 150 mg. Pacientų, gydomų solriamfetolu, būklė išliko pagerėjusi, o placebo gydomų pacientų pablogėjo (MK metodu nustatytų vidutinių verčių skirtumas 11,2 min. pagal MWT ir -4,6 pagal ESS; abiejų $p < 0,0001$) atsitiktinių imčių vartojimo nutraukimo laikotarpiu po 4 savaičių atvirojo gydymo. Mažiau pacientų, gydytų solriamfetolu, pranešė apie PGIC rodiklio pablogėjimą (procentinis skirtumas 30 %; $p = 0,0005$).

2 lentelė. Tyrimo Nr. 2 veiksmingumo rezultatų apžvalga po 12 savaičių OMA sergantiems pacientams

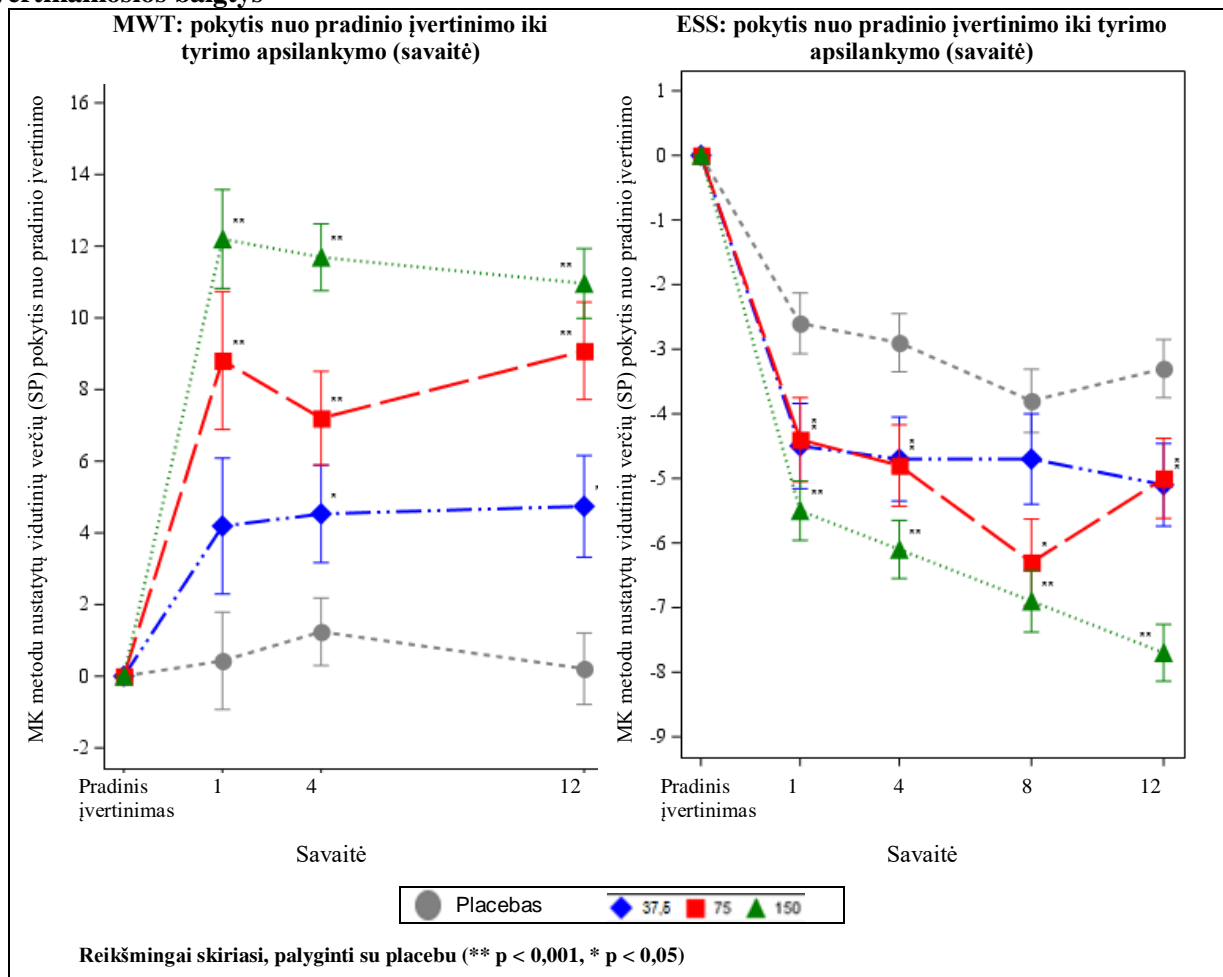
	Gydymo grupė (N)	Vidutinis pradinis balas (SN)	Vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo	Skirtumas, palyginti su placebo (95 % PI)	P vertė
MWT (min.)	Placebas (114)	12,58 (7,14)	<u>MK metodu nustatytos vidutinės vertės (SP)</u> 0,21 (1,0)	-	-
	Sunosi 37,5 mg (56)	13,6 (8,15)	4,74 (1,42)	4,53 (1,16, 7,90)	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	Placebas (114)	15,6 (3,32)	<u>MK metodu nustatytos vidutinės vertės (SP)</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

	Gydymo grupė (N)	Vidutinis pradinis balas (SN)	Vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo	Skirtumas, palyginti su placebo (95 % PI)	P vertė
		Procentinė dalis pacientų, kurių būklė pagerėjo*		Procentinis skirtumas, palyginti su placebo (95 % PI)	P vertė
PGIc	Placebas (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	

SN = standartinis nuokrypis; SP = standartinė paklaida; MK metodu nustatytos vidutinės vertės = mažiausiųjų kvadratų metodu nustatytos vidutinės vertės; skirtumas, palyginti su placebo = MK metodu nustatytų veikliojo vaisto ir placebo vidutinių verčių skirtumas pagal pokytį nuo pradinio įvertinimo. MWT rezultatai gauti iš pirmųjų 4 MWT tyrimų, teigiamas pokytis nuo pradinio įvertinimo rodo, kad latentinis miego laikotarpis pailgėjo. ESS neigiamas pokytis nuo pradinio įvertinimo rodo per didelio mieguistumo dienos metu sumažėjimą.

*Pacientų, kurių būklė pagerėjo pagal PGIc, procentinė dalis apima tuos, kurie pranešė apie labai didelį, didelį ir mažą pagerėjimą.

2 pav. Tyrimo Nr. 2 dalyvavusių pacientų, sergančių OMA, sudėtinės pirminės veiksmingumo vertinamosios baigtys



Ilgalais veiksmingumas gydant narkolepsiją ir OMA

Tyrimas Nr. 4 buvo ilgalaikis, iki vienerių metų trukmės gydymo solriamfetolu saugumo ir veiksmingumo išlikimo tyrimas, įskaitant 2 savaičių atsitiktinių imčių vartojimo nutraukimo, placebo kontroliuojamą laikotarpį po bent 6 gydymo solriamfetolu mėnesių, kuriame dalyvavo suaugę pacientai, sergantys narkolepsija arba OMA, kurie iki pabaigos dalyvavo ankstesniame tyrime.

Veiksmingumo rodikliai atsitiktinių imčių vartojimo nutraukimo laikotarpiu buvo pokytis nuo atsitiktinių imčių vartojimo nutraukimo laikotarpio pradžios iki pabaigos pagal ESS ir bendrosios

klinikinės būklės pablogėjimą, vertinant pagal PGIC. Pradinės dozės skyrimas ir titravimas buvo toks pat kaip tyrimo Nr. 3.

Pacientų, gydomų solriamfetolu, būklė išliko pagerėjusi, o placebo gydomų pacientų būklė pablogėjo (MK metodu nustatytų vidutinių verčių skirtumas -3,7 pagal ESS; $p < 0,0001$) atsitiktinių imčių vartojimo nutraukimo laikotarpiu po bent 6 mėnesių atvirojo gydymo. Mažiau pacientų, gydytų solriamfetolu, pranešė apie PGIC rodiklio pablogėjimą (procentinis skirtumas -36,2 %; $p < 0,0001$). Šie rezultatai rodo ilgalaikį veiksmingumo išlikimą tęsiant gydymą solriamfetolu ir gydymo naudos išnykimą nutraukus tą gydymą.

Pacientams, kuriems tyrimo pradžioje buvo taikomas pirminis OMA gydymas, pirminio OMA gydymo taikymas ilgalaikio tyrimo metu nepakito.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Sunosi tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos nuo 6 iki mažiau kaip 18 metų pogrupių duomenis per didelio mieguistumo dienos metu sergant narkolepsija simptominiam gydymui (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgerto solriamfetolo biologinis prieinamumas yra maždaug 95 %, o didžiausios koncentracijos plazmoje T_{max} mediana yra 2 valandos (1,25-3 valandų intervalas) nevalgius.

Prarijus solriamfetolo su labai riebiu valgiu, C_{max} ir AUC pakito labai nežymiai, tačiau nustatytas maždaug 1 valandos T_{max} uždelsimas. Rezultatai rodo, kad solriamfetolas gali būti vartojamas neatsižvelgiant į maistą.

Pasiskirstymas

Tariamasis solriamfetolo pasiskirstymo tūris yra maždaug 198,7 l, tai rodo didelį pasiskirstymą audiniuose už kraujotakos terpės. Plazmos baltymų jungimasis sudarė nuo 13,3 % iki 19,4 %, esant 0,059-10,1 $\mu\text{g/ml}$ solriamfetolo koncentracijai žmogaus plazmoje. Vidutinis koncentracijos kraujyje ir plazmoje santykis svyravo nuo 1,16 iki 1,29, tai rodo, kad solriamfetolas šiek tiek jungiasi su kraujo ląstelėmis.

Biotransformacija

Solriamfetolas žmogaus organizme yra minimaliai metabolizuojamas.

Sąveika

Išskyrus silpną CYP2D6 (IC_{50} rodmuo lygus 360 μM) slopinimą, solriamfetolas nėra jokių pagrindinių CYP fermentų substratas arba inhibitorius ir neindukuoja CYP1A2, 2B6, 3A4 arba UGT1A1 fermentų esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms. Solriamfetolas nėra membraninių nešiklių P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 arba OAT3 substratas ar inhibitorius. Solriamfetolas daugiausiai pašalinamas nepakitęs su šlapimu, jis yra kelių inkstų katijonų veikliųjų medžiagų nešiklių mažo afiniškumo substratas, be stipraus afiniškumo bet kuriam tirtam individualiam nešikliui (OCT2, MATE1, OCTN1 ir OCTN2). Solriamfetolas nėra inkstų nešiklių OCT1, MATE2-K, OCTN1 arba OCTN2 inhibitorius, tačiau jis yra silpnas OCT2 (IC_{50} rodmuo lygus 146 μM) ir MATE1 (IC_{50} rodmuo lygus 211 μM) inhibitorius. Kartu paėmus, šie rezultatai rodo, kad kliniškai reikšminga FK vaistų sąveika solriamfetolą vartojantiems pacientams nėra tikėtina.

Eliminacija

Tariamasis galutinis solriamfetolo pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 7,1 val., tariamasis bendrasis klirensas yra maždaug 19,5 l/val. Solriamfetolo klirensas inkstuose yra maždaug 18,2 l/val.

Masės-balanso tyrimo žmonių organizme metu maždaug 95 % dozės buvo pašalinta su šlapimu nepakitusio solriamfetolo pavidalu, o 1 % arba mažiau dozės buvo pašalinta nereikšmingo neaktyvaus metabolito N-acetil-solriamfetolo forma. Inkstų klirensas rodė didžiąją dalį tariamojo bendrojo klirenso ir viršijo kreatinino klirensą maždaug 3 kartus, tai rodo, kad tikėtina, jog pirminio vaisto aktyvi sekrecija inkstų kanalėliuose yra pagrindinis eliminacijos kelias.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Skiriant klinikinės dozės, solriamfetolui būdinga tiesinė farmakokinetika. Pusiausvyrinė koncentracija pasiekama per 3 dienas ir tikėtina, kad vartojant 150 mg dozę kartą per parą solriamfetolas minimaliaia kaupsis (1,06 karto viršys vienkartinės dozės ekspoziciją).

Ypatingos populiacijos

Inkstų funkcijos sutrikimas

Palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija yra normali (aGFG > 90 ml/min./1,73 m²), solriamfetolo AUC buvo didesnė maždaug 1,5, 2,3 ir 4,4 karto, t_{1/2} padidėjo apytikriai 1,2, 1,9 ir 3,9 karto pacientams, kuriems atitinkamai yra lengvas (aGFG 60-89 ml/min./1,73 m²), vidutinio sunkumo (aGFG 30-59 ml/min./1,73 m²) arba sunkus (aGFG < 30 ml/min./1,73 m²) inkstų funkcijos sutrikimas. Apskritai inkstų funkcijos sutrikimas neturėjo įtakos vidutinės C_{max} ir T_{max} medianos vertėms.

Palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija yra normali (aGFG ≥ 90 ml/min./1,73 m²), solriamfetolo AUC buvo didesnė atitinkamai maždaug 6,2 ir 4,6 karto pacientams, sergantiems paskutinės stadijos inkstų liga (PSIL), kuriems hemodializė netaikoma, ir pacientams, sergantiems PSIL, kuriems hemodializė taikoma, o t_{1/2} padidėjo ne mažiau kaip 13 kartų. Pacientams, sergantiems PSIL, solriamfetolo vartoti nerekomenduojama. Pacientams, sergantiems PSIL, hemodializės būdu buvo pašalinta vidutiniškai 21 % solriamfetolo.

Amžius, lytis, rasė

Populiacijos FK analizė parodė, kad vidiniai kovariantiniai amžiaus, lyties ir rasės veiksniai neturi kliniškai reikšmingo poveikio solriamfetolo farmakokinetikai.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų genotoksiškumo ir patinų bei patelių vaisingumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Buvo atlikti kartotinių dozių toksiškumo tyrimai kasdien sugirdant vaistinio preparato pelėms (trukmė – 3 mėnesiai, dozė, nesukelianti nepageidaujamo poveikio (angl. *no observed adverse effect level*, NOAEL), – 17 mg/kg per parą), žiurkėms (trukmė – 6 mėnesiai su 3 mėnesių atsigavimo laikotarpiu, NOAEL nenustatyta, žemiausia pastebėto neigiamo poveikio riba (angl. *lowest observed adverse effect level*, LOAEL) – 29 mg/kg per parą) ir šunims (trukmė – 12 mėnesių su 3 mėnesių atsigavimo laikotarpiu, NOAEL nenustatyta, LOAEL – 8 mg/kg per parą). Šių tyrimų metu nustatyti AUC paremti solriamfetolo saugumo koeficientai (remiantis palyginimu su klinicine AUC skiriant didžiausią žmogui rekomenduojamą 150 mg per parą dozę) buvo < 1 pelėms (remiantis NOAEL) ir < 2 žiurkėms ir šunims (remiantis LOAEL), daugiausia dėl sustiprėjusio solriamfetolo farmakologinio poveikio CNS veiklai.

Buvo atlikti ilgalaikiai kancerogeniškumo tyrimai su pelėmis, kurioms buvo sugirdomos 20, 65 ir 200 mg/kg per parą solriamfetolo dozės iki 104 savaičių laikotarpiu, ir su žiurkėmis, kurioms buvo sugirdomos 35, 80 ir 200 mg/kg per parą solriamfetolo dozės iki 101 savaitės laikotarpiu.

Solriamfetolas nepadidino neoplastinių radinių dažnio šiuose gyvenimo trukmės kancerogeniškumo tyrimuose. Duodant dideles dozes ir lyginant su didžiausia žmogui rekomenduojama doze (DŽRD, 150 mg per parą), AUC pagrįstos saugumo ribos buvo apie 7,8 karto pelėms ir maždaug 20,7 karto žiurkėms. Atsižvelgiant į neigiamą genotoksiškumą ir nepadidėjusį navikų dažnį abiejuose kancerogeniškumo tyrimuose, galima daryti išvadą, kad solriamfetolas nekelia kancerogeninio pavojaus žmonėms. Palyginti su kontrolinėmis grupėmis, solriamfetolo vartojusių pelių (patinų) išgyvenamumo rodiklis sumažėjo, ypač duodant 65 mg/kg per parą dozę (AUC pagrįsta saugumo riba lyginant su DŽRD yra apie 2,9 karto), tačiau jis nesumažėjo solriamfetolu gydytoms žiurkėms.

Embriono ir vaisiaus vystymasis

Galimas poveikis embriono ir vaisiaus vystymuisi buvo tiriamas vaikingoms žiurkėms ir triušiams. Toksinis poveikis embriono ir vaisiaus vystymuisi (padažnėjęs poimplantacinis persileidimas žiurkėms, padidėjęs skeleto anomalijų dažnis, įskaitant sutrikusį krūtinkaulių išsidėstymą žiurkėms ir triušiams, užpakalinių galūnių rotaciją ir kaulų iškrypimą žiurkėms, bei sumažėjęs vaisiaus svoris abiem rūšims) ir atvirkštinės padėties (*situs inversus*) defektai žiurkėms pastebėti tik esant toksiniam poveikiui vaikingoms patelėms (sumažėjęs kūno svoris). Ar toksinis poveikis embrionui buvo toksinio poveikio vaikingoms patelėms pasekmė, ar tiesioginis solriamfetolo poveikis, negalima nustatyti. Pasiskirstymo tyrime su vaikingomis žiurkėmis 14C-solriamfetolo buvo aptikta vaisiaus membranoje (maždaug du kartus daugiau nei kraujyje), placentoje ir visame vaisiuje (beveik panašiai į koncentraciją kraujyje), todėl negalima atmesti tiesioginio toksinio poveikio vaisiui galimybes. Žiurkėms ekspozicijos ribos, nustatytos esant NOAEL vaikingoms patelėms ir vystymuisi, yra mažesnės už ekspoziciją žmogui (0,6-0,7 karto pagal AUC), lyginant su DŽRD, o triušiams ekspozicijos ribos, nustatytos esant NOAEL vaikingoms patelėms ir vystymuisi, yra < 6 karto (pagal mg/m² kūno paviršiaus ploto).

Prenatalinis ir postnatalinis vystymasis

Žiurkėms ekspozicijos ribos (AUC), kurios yra 0,6-0,7 karto didesnės už ekspoziciją žmogui (pagal AUC), lyginant su DŽRD, vaikingumo ir laktacijos metu sukėlė toksinį poveikį vaikingoms patelėms ir nepageidaujamą poveikį jauniklių augimui bei vystymuisi. Esant ekspozicijai (AUC), 8-12 kartų viršijančiai ekspoziciją žmogui (AUC) lyginant su DŽRD, ilgalaikio poveikio mokymuisi ir atminčiai nenustatyta, tačiau jauniklių poravimosi ir vaikingumo rodikliai sumažėjo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Hidroksipropilceliuliozė
Magnio stearatas

Tabletę dengianti plėvelė

Polivinilo alkoholis
Makrogolis
Talkas
Titano dioksidas (E 171)
Geltonasis geležies oksidas (E 172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai

Po buteliuko pirmo atidarymo: 120 dienų

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Lizdinės plokštelės: šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Buteliukai: atidare suvartokite per 4 mėnesius. Pakuotę laikyti sandariai, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC / PCTFE // aliuminio lizdinės plokštelės

Pakuotėse yra po 7, 28 arba 56 plėvele dengtas tabletės.

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas, uždengtas vaikų sunkiai atidaromu polipropileniniu (PP) dangteliu, su integruotu silicio gelio sausikliu. Kiekviename buteliuke yra 30 arba 100 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd

5th Floor

Waterloo Exchange

Waterloo Road

Dublin

D04 E5W7

Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

2020. gada 16. janvāris

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2020 m. Rugpjūčio 21 d

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.