

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sunosi 75 mg tabletki powlekane
Sunosi 150 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Sunosi 75 mg tabletki powlekane

Każda tabletka zawiera solriamfetolu chlorowodorek równoważny 75 mg solriamfetolu.

Sunosi 150 mg tabletki powlekane

Każda tabletka zawiera solriamfetolu chlorowodorek równoważny 150 mg solriamfetolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki)

Sunosi 75 mg tabletki powlekane

Żółta lub ciemnożółta podłużna tabletka o wymiarach 7,6 mm x 4,4 mm, z wytłoczonym napisem „75” na jednej stronie i linią podziału na odwrotnej stronie.
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Sunosi 150 mg tabletki powlekane

Żółta podłużna tabletka o wymiarach 9,5 mm x 5,6 mm z wytłoczonym napisem „150” na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Sunosi jest wskazany do stosowania w celu poprawy czuwania i zmniejszenia nadmiernej senności w ciągu dnia u dorosłych pacjentów z narkolepsją (z katapleksją lub bez katapleksji).

Produkt leczniczy Sunosi jest wskazany do stosowania w celu poprawy czuwania i zmniejszenia nadmiernej senności w ciągu dnia (ang. *excessive daytime sleepiness*, EDS) u dorosłych pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym (OBS), u których terapia podstawowa OBS, taka jak stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (ang. *continuous positive airway pressure*, CPAP), nie dała zadowalających rezultatów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu narkolepsji lub obturacyjnego bezdechu sennego.

Produkt leczniczy Sunosi nie jest przeznaczony do leczenia obturacji dróg oddechowych leżącej u podłoża obturacyjnego bezdechu sennego u pacjentów cierpiących na tę chorobę. U takich pacjentów należy kontynuować terapię podstawową OBS.

Przed rozpoczęciem leczenia solriamfetolem należy dokonać oceny ciśnienia tętniczego i częstości akcji serca, a parametry te powinny być okresowo monitorowane w trakcie leczenia, zwłaszcza po zwiększeniu dawki. Powinno się uzyskać kontrolę wcześniej występującego nadciśnienia tętniczego przed rozpoczęciem leczenia solriamfetolem i należy zachować ostrożność w przypadku leczenia pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. *major adverse cardiovascular event*, MACE), zwłaszcza pacjentów z wcześniej występującym nadciśnieniem tętniczym, pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową lub chorobą naczyń mózgowych oraz pacjentów w podeszłym wieku.

Należy okresowo oceniać potrzebę dalszego leczenia solriamfetolem. Jeśli u pacjenta dojdzie do zwiększenia ciśnienia tętniczego lub częstości akcji serca, czego nie będzie można opanować, zmniejszając dawkę solriamfetolu ani stosując inną odpowiednią interwencję medyczną, należy rozważyć przerwanie stosowania solriamfetolu. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania z innymi produktami leczniczymi zwiększającymi ciśnienie tętnicze i częstość akcji serca (patrz punkt 4.5).

Dawkowanie

Narkolepsja

Zalecana dawka początkowa wynosi 75 mg raz na dobę, po przebudzeniu. Jeśli jest to klinicznie wskazane u pacjentów z cięższym poziomem senności, można rozważyć dawkę początkową 150 mg. W zależności od odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć, podwajając dawkę w odstępach co najmniej 3 dni, przy czym zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 150 mg raz na dobę.

Obturacyjny bezdech senny (OBS)

Zalecana dawka początkowa wynosi 37,5 mg raz na dobę, po przebudzeniu. W zależności od odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć, podwajając dawkę w odstępach co najmniej 3 dni, przy czym zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 150 mg raz na dobę. Produkt leczniczy Sunosi można przyjmować z posiłkiem lub bez.

Należy unikać przyjmowania produktu leczniczego Sunosi, jeśli do pory snu pozostało mniej niż 9 godzin, gdyż może to zaburzyć sen w nocy.

Długotrwałe stosowanie

W czasie przedłużającego się leczenia pacjentów, którym przepisano solriamfetol, należy okresowo oceniać potrzebę dalszego leczenia oraz stosowaną dawkę.

Szczególne populacje pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (>65 lat)

Dostępne są ograniczone dane na temat stosowania produktu leczniczego u pacjentów w podeszłym wieku. Należy rozważyć stosowanie mniejszych dawek i ścisłego monitorowania w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4). Solriamfetol jest wydalany głównie przez nerki, a jako że u pacjentów

w podeszłym wieku częściej występuje pogorszenie czynności nerek, może zaistnieć konieczność dostosowania u tych pacjentów dawkowania w oparciu o klirens kreatyniny.

Zaburzenia czynności nerek

Łagodne zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny 60–89 ml/min): nie ma konieczności dostosowania dawki.

Umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny 30–59 ml/min): zalecana dawka początkowa wynosi 37,5 mg raz na dobę. Dawkę można zwiększyć maksymalnie do 75 mg raz na dobę po 5 dniach.

Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny 15–29 ml/min): zalecana dawka wynosi 37,5 mg raz na dobę.

Schyłkowa niewydolność nerek (klirens kreatyniny <15 ml/min): nie zaleca się stosowania solriamfetolu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Sunosi u dzieci i młodzieży (w wieku <18 lat). Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Sunosi jest przeznaczony do podania doustnego.

Dawkę 37,5 mg można uzyskać przez przełamanie tabletki 75 mg na pół wzdłuż linii podziału.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, niestabilna dusznica bolesna, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, ciężkie zaburzenia rytmu serca i inne ciężkie zaburzenia serca.
- Jednoczesne stosowanie inhibitorów monoaminooksydazy (ang. *monoamine oxidase inhibitors*, MAOI) lub stosowanie produktu leczniczego w ciągu 14 dni po zakończeniu leczenia tymi inhibitorami (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Objawy psychiczne

Nie oceniono stosowania solriamfetolu u pacjentów z psychozą lub zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi występującymi obecnie lub w przeszłości. Należy zachować ostrożność w czasie leczenia tych pacjentów ze względu na psychiczne działania niepożądane, które mogą zaostrzyć objawy (np. epizody maniakalne) wcześniej występujących zaburzeń psychicznych.

Pacjentów leczonych solriamfetolem należy uważnie monitorować pod kątem występowania działań niepożądanych, takich jak lęk, bezsenność i drażliwość. Działania te często obserwowano w czasie rozpoczynania leczenia, lecz zwykle ustępowały wraz z jego kontynuacją. Jeśli objawy te się utrzymują lub nasilają, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania produktu leczniczego.

Ciśnienie tętnicze i częstość akcji serca

Analizy danych z badań klinicznych wykazały, że leczenie solriamfetolem zwiększa skurczowe ciśnienie tętnicze, rozkurczowe ciśnienie tętnicze i częstość akcji serca w sposób zależny od dawki.

Dane epidemiologiczne wskazują, że przewlekłe podwyższone ciśnienie tętnicze zwiększa ryzyko poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. *major adverse cardiovascular event*, MACE), w tym udaru mózgu, zawału mięśnia sercowego i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Wielkość wzrostu ryzyka bezwzględnego zależy od zwiększenia ciśnienia tętniczego i podstawowego ryzyka wystąpienia MACE w leczonej populacji. U wielu pacjentów z narkolepsją i OBS występują liczne czynniki ryzyka MACE, w tym nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hiperlipidemia i wysoki wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*, BMI).

Stosowanie produktu leczniczego u pacjentów z niestabilną chorobą układu sercowo-naczyniowego, ciężkimi zaburzeniami rytmu serca i innymi ciężkimi chorobami serca jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek mogą być narażeni na większe ryzyko zwiększenia ciśnienia tętniczego i częstości akcji serca ze względu na wydłużony okres półtrwania solriamfetolu.

Nadużywanie

Produkt leczniczy Sunosi oceniano w badaniu potencjału nadużywania u ludzi i wykazano, że jest on niski. W tym badaniu klinicznym uzyskano wyższe wyniki w zakresie pozytywnych odczuć po zażyciu solriamfetolu (ang. *Drug Liking scores*) niż po placebo, lecz były one zasadniczo podobne lub niższe niż w przypadku fenterminy (słabego stymulanta). Należy zachować ostrożność w czasie leczenia pacjentów z nadużywaniem substancji stymulujących (np. metylofenidatu, amfetaminy) lub alkoholu w wywiadzie, a pacjentów takich należy monitorować pod kątem objawów nieprawidłowego stosowania lub nadużywania solriamfetolu.

Jaskra zamkniętego kąta

U pacjentów przyjmujących solriamfetol może wystąpić rozszerzenie źrenic. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym lub narażonym na ryzyko wystąpienia jaskry zamkniętego kąta.

Kobiety w wieku rozrodczym lub ich partnerzy

Kobiety w wieku rozrodczym lub ich partnerzy muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w czasie przyjmowania solriamfetolu (patrz punkt 4.6).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji (patrz punkt 5.2).

Nie wolno podawać solriamfetolu jednocześnie z lekami z grupy MAOI lub w ciągu 14 dni po zakończeniu leczenia z zastosowaniem tych leków, gdyż może to zwiększyć ryzyko reakcji hipertensyjnej (patrz punkt 4.3).

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych zwiększających ciśnienie tętnicze (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze zwiększające stężenie dopaminy lub wiążące się bezpośrednio z receptorami dopaminy mogą powodować interakcje farmakodynamiczne z solriamfetolem. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania takich produktów leczniczych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania solriamfetolu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produkt leczniczy Sunosi nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy solriamfetol przenika do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały przenikanie solriamfetolu do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i dzieci. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu Sunosi, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Skutki działania solriamfetolu u ludzi nie są znane. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Spodziewany jest niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów u pacjentów otrzymujących stabilne dawki solriamfetolu. Po podaniu solriamfetolu mogą wystąpić zawroty głowy i zaburzenia uwagi (patrz punkt 4.8).

Pacjentów z nieprawidłowym poziomem senności, którzy przyjmują solriamfetol, należy poinformować, że ich poziom czujności może nie powrócić do stanu prawidłowego. U pacjentów z nadmierną sennością w ciągu dnia, w tym u osób przyjmujących solriamfetol, należy często oceniać stopień senności i, w razie potrzeby, odradzać im prowadzenie pojazdów lub wykonywanie innych potencjalnie niebezpiecznych czynności, zwłaszcza na początku leczenia bądź w przypadku zmiany dawki.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: ból głowy (11,1%), nudności (6,6%) i zmniejszenie łaknienia (6,8%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych określono według następującej konwencji MedDRA dotyczącej częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie łaknienia	Często
Zaburzenia psychiczne	Lęk	Często
	Bezsenna	Często
	Drażliwość	Często
	Bruksizm	Często
	Pobudzenie	Niezbyt często
	Niepokój ruchowy	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Zawroty głowy	Często
	Zaburzenia uwagi	Niezbyt często
	Drżenie	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Często
	Częstoskurcz	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Często
	Duszność	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często
	Biegunka	Często
	Suchość w jamie ustnej	Często
	Ból brzucha	Często
	Zaparcie	Często
	Wymioty	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadmierna potliwość	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie rozdygotania	Często
	Dyskomfort w klatce piersiowej	Często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Uczucie pragnienia	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Wzrost częstości akcji serca	Niezbyt często
	Wzrost ciśnienia tętniczego	Często
	Spadek masy ciała	Niezbyt często

Opis wybranych działań niepożądanych

Rozpoczęcie leczenia

Większość najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych występowała w ciągu pierwszych 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia, a u większości pacjentów mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła mniej niż 2 tygodnie.

Działania niepożądane zależne od dawki

W trwających 12 tygodni badaniach klinicznych, w których porównywano dawki solriamfetolu 37,5 mg, 75 mg i 150 mg/dobę z placebo, następujące działania niepożądane były zależne od dawki: ból głowy, nudności, zmniejszenie łaknienia, lęk, biegunka i suchość w jamie ustnej. Zależności od dawek były zasadniczo podobne u pacjentów z OBS i u pacjentów z narkolepsją. Niektóre działania, takie jak lęk, bezsenność, drażliwość i pobudzenie, często obserwowano w czasie rozpoczynania leczenia, lecz zwykle ustępowały one podczas jego kontynuacji. Jeśli objawy te się utrzymują lub nasilają, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania produktu leczniczego (patrz punkt 4.4)

Przerwanie leczenia

W trwających 12 tygodni, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych 11 z 396 pacjentów (3%) otrzymujących solriamfetol przerwało leczenie z powodu działania niepożądanego. Dla porównania

odsetek ten wyniósł 1 na 226 pacjentów (<1%) w grupach otrzymujących placebo. Działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia, które wystąpiły u więcej niż jednego pacjenta leczonego solriamfetolem z częstością większą niż w przypadku placebo, były: lęk, kołatanie serca i niepokój ruchowy. Wszystkie te działania wystąpiły z częstością mniejszą niż 1%.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono przypadków przedawkowania solriamfetolu w badaniach klinicznych.

U zdrowych ochotników stwierdzono jedno działanie niepożądane w postaci łagodnej dyskinezy późnej i jedno działanie niepożądane w postaci umiarkowanej akatyzy, występujące przy supratherapeutycznej dawce 900 mg; objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia.

Brak swoistego antidotum. W przypadku nieumyślnego przedawkowania należy zastosować farmakologiczne leczenie objawowe i wspomagające, a pacjentów uważnie monitorować odpowiednio do sytuacji.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: psychoanaleptyki, sympatykomimetyki działające ośrodkowo, kod ATC: N06BA14

Mechanizm działania

Mechanizm lub mechanizmy, na drodze których solriamfetol poprawia czuwanie u pacjentów z nadmierną sennością w ciągu dnia wywołaną narkolepsją lub obturacyjnym bezdechem sennym, nie zostały w pełni wyjaśnione. Skuteczność produktu leczniczego może jednak wynikać z wykazywanej przez niego aktywności selektywnego inhibitora wychwytu zwrotnego dopaminy i norepinefryny (noradrenaliny) (ang. *dopamine and norepinephrine reuptake inhibitor, DNRI*).

Działanie farmakodynamiczne

Dane z badań in vitro

W doświadczeniach wiązania radioliganda z wykorzystaniem komórek wykazujących ekspresję sklonowanych ludzkich receptorów/transporterów, solriamfetol wykazywał powinowactwo do transportera dopaminy ($K_i = 6,3$ i $14,2 \mu\text{M}$, w powtórzonym doświadczeniu) i transportera norepinefryny (noradrenaliny) ($K_i = 3,7$ i $> 10 \mu\text{M}$ w powtórzonym doświadczeniu), lecz nie wykazywał znaczącego powinowactwa do transportera serotoniny. Solriamfetol hamował wychwyty zwrotne dopaminy ($\text{IC}_{50} = 2,9$ i $6,4 \mu\text{M}$, w powtórzonym doświadczeniu) i norepinefryny (noradrenaliny) ($\text{IC}_{50} = 4,4 \mu\text{M}$) przez te komórki, lecz nie serotoniny.

Dane z badań in vivo na zwierzętach

W dawkach pozajelitowych skutkujących u szczurów wyraźną poprawą czuwania solriamfetol zwiększał indywidualne stężenia dopaminy w prążkowie oraz stężenia norepinefryny (noradrenaliny) w korze przedczołowej i nie wykazywał znaczącego wiązania ze szczurzym transporterem dopaminy i norepinefryny (noradrenaliny) w doświadczeniu z wykorzystaniem metod autoradiograficznych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Narkolepsja

W badaniu 1, trwającym 12 tygodni, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych, oceniano skuteczność solriamfetolu u dorosłych pacjentów z narkolepsją (z katapleksją lub bez katapleksji).

Aby zakwalifikować się do udziału w tym badaniu, u pacjenta musiała występować nadmierna senność w ciągu dnia (wynik w skali senności Epworth [ang. *Epworth Sleepiness Scale*, ESS] wynoszący co najmniej 10) i problemy z utrzymaniem czuwania (średnia latencja snu wynosząca mniej niż 25 minut) udokumentowane na podstawie średniego wyniku z pierwszych 4 prób 40-minutowego testu utrzymania czuwania (ang. *Maintenance of Wakefulness Test*, MWT) na początku badania.

Miarami skuteczności były zmiany, od początku badania do tygodnia 12., w zakresie: zdolności do utrzymania czuwania mierzonej jako średnia latencja snu według testu MWT, nadmiernej senności w ciągu dnia mierzonej za pomocą skali ESS oraz poprawy ogólnego stanu klinicznego ocenianej przez pacjenta w skali ogólnego wrażenia zmiany stanu (ang. *Patient Global Impression of Change*, PGIC). ESS to 8-pozycyjna miara zgłaszanego przez pacjentów prawdopodobieństwa zaśnięcia w typowych codziennych aktywnościach. PGIC to 7-punktowa skala z odpowiedziami w zakresie od „bardzo duża poprawa” do „bardzo duże pogorszenie”, która służy do oceny zgłaszanej przez pacjenta zmiany stanu klinicznego.

Pacjenci z narkolepsją charakteryzowali się pogorszonym czuwaniem i nadmierną sennością w ciągu dnia stwierdzonymi odpowiednio na podstawie początkowych wyników średniej latencji snu w teście MWT i wyników w skali ESS (tabela 1). Większość pacjentów stosowała w przeszłości środki psychostymulujące. Katapleksję obserwowano ogółem u około połowy pacjentów; dane demograficzne i charakterystyka początkowa były podobne dla pacjentów z katapleksją i bez katapleksji.

W badaniu tym pacjentów z narkolepsją przydzielono losowo do grup otrzymujących solriamfetol (w dawce 75 mg, 150 mg lub 300 mg [dwukrotność zalecanej maksymalnej dawki dobowej]) bądź placebo raz na dobę. W tygodniu 12. u pacjentów, którym przydzielono losowo do grupy otrzymującej dawkę 150 mg, wykazano statystycznie istotną poprawę wyników testu MWT i oceny w skali ESS (równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe), a także w skali PGIC (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy) w porównaniu z placebo. U pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej 75 mg obserwowano statystycznie istotną poprawę wyniku oceny w skali ESS, lecz nie wyników testu MWT ani oceny w skali PGIC (tabela 1). Efekty te były zależne od dawki, obserwowano je w pierwszym tygodniu i utrzymywały się przez cały czas trwania badania (ryc. 1). Zasadniczo przy tych samych dawkach obserwowano mniej nasilone działanie u pacjentów z większą początkową ciężkością senności w porównaniu z osobami o mniejszej ciężkości. W tygodniu 12. u pacjentów, którym przydzielono losowo do grupy otrzymującej solriamfetol w dawce 150 mg, obserwowano utrzymującą się poprawę w zakresie czuwania w ciągu dnia, która to poprawa była statystycznie istotna w porównaniu z placebo w każdym z 5 badań wykorzystujących test MWT i utrzymywała się przez około 9 godzin po podaniu. Obserwowano zależną od dawki poprawę zdolności do wykonywania codziennych czynności, mierzoną za pomocą krótkiej wersji kwestionariusza wyników funkcjonalnych w zakresie snu (ang. *Functional Outcomes of Sleep Questionnaire Short Version*, FOSQ-10). Dawki powyżej 150 mg na dobę nie wiążą się z wystarczająco większą skutecznością, aby równoważyła ona działania niepożądane związane z dawką.

Stosowanie solriamfetolu nie miało wpływu na sen w nocy mierzony metodą polisomnografii.

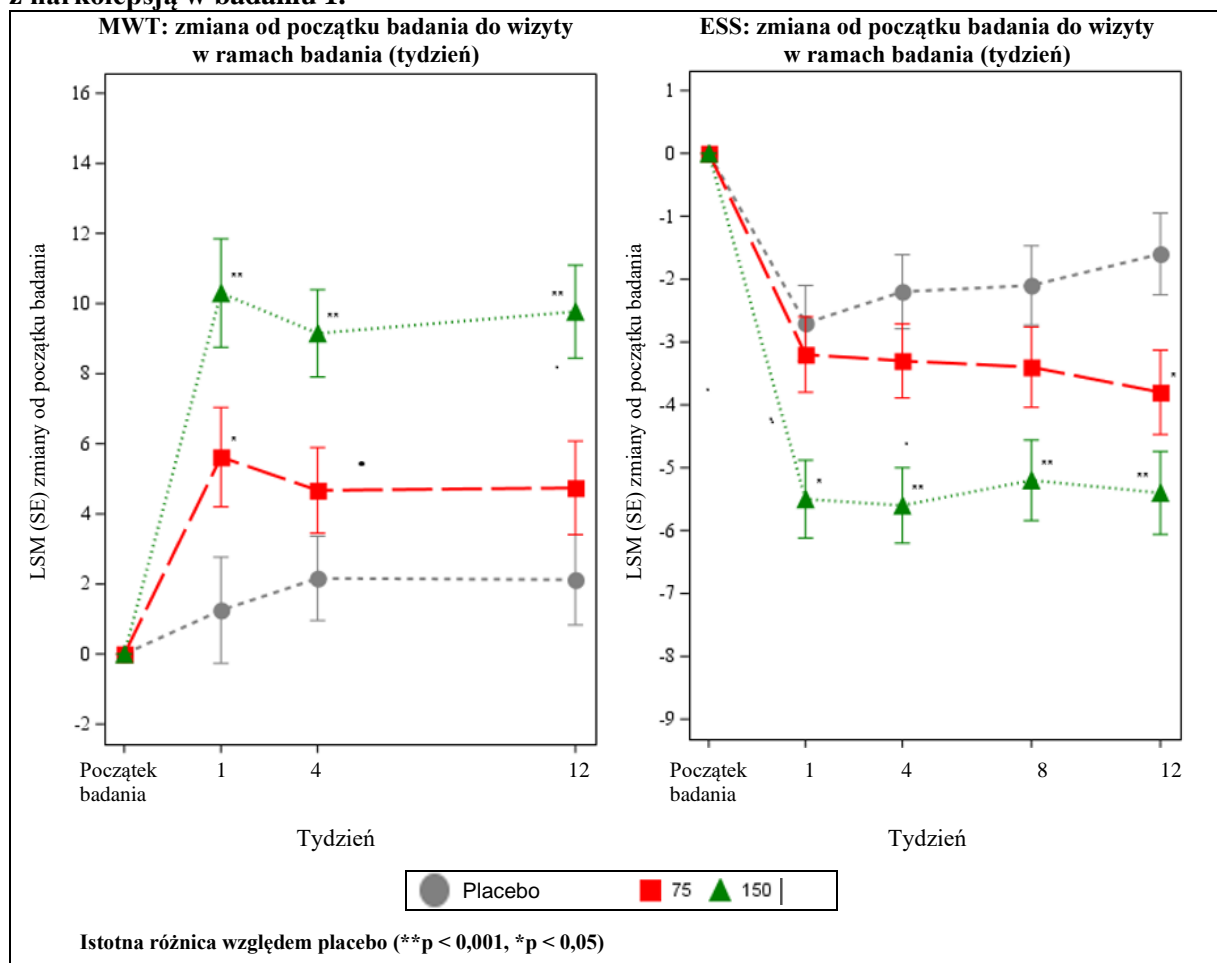
Tabela 1. Przegląd wyników dotyczących skuteczności w tygodniu 12. u pacjentów z narkolepsją w badaniu 1.

	Grupy terapeutyczne (N)	Średni wynik na początku badania	Średnia zmiana od początku	Różnica względem placebo (95% CI)	p-wartość
MWT (min)	<i>Badanie 1</i>		<u>LSM (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>Badanie 1</i>		<u>LSM (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
		Odsetek pacjentów z poprawą*	Różnica procentowa względem placebo (95% CI)	p-wartość	
PGIc	<i>Badanie 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 — odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); SE — błąd standardowy (ang. *standard error*); LSM — średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least square mean*); różnica względem placebo — różnica LSM zmiany od początku badania między lekiem aktywnym a placebo. Wyniki testu MWT pozyskano z pierwszych 4 badań, w których stosowano test MWT, a dodatnia zmiana od początku badania oznacza poprawę w zakresie latencji snu. W skali ESS ujemna zmiana od początku badania oznacza poprawę w zakresie nadmiernej senności w ciągu dnia. *Odsetek pacjentów z poprawą według skali PGIc obejmuje osoby, które zgłosiły bardzo dużą, dużą i minimalną poprawę.

[†]Nominalna p-wartość.

Rycina 1. Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności u pacjentów z narkolepsją w badaniu 1.



Obturacyjny bezdech senny (OBS)

W badaniu 2, trwającym 12 tygodni, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych, oceniano skuteczność solriamfetolu u dorosłych pacjentów z OBS. Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe oraz kluczowe drugorzędowe punkty końcowe w tym badaniu były identyczne jak w badaniu 1. Badanie 3 było trwającym 6 tygodni, kontrolowanym placebo badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z randomizowanym wycofywaniem leczenia (ang. *randomised-withdrawal*) oceniającym skuteczność solriamfetolu u dorosłych pacjentów z OBS. Miary skuteczności w okresie randomizowanego wycofywania leczenia dotyczyły zmiany od początku do końca okresu randomizowanego wycofywania leczenia w zakresie wyników testu MWT, oceny w skali ESS i pogorszenia ogólnego stanu klinicznego według skali PGIC.

Aby zakwalifikować się do udziału w obu tych badaniach, u pacjenta musiała występować nadmierna senność w ciągu dnia (wynik w skali ESS ≥ 10) i problemy w utrzymaniu czuwania (średnia latencja snu wynosząca < 30 minut, udokumentowane na podstawie średniego wyniku testu MWT z pierwszych 4 prób) na początku badania. Pacjenci kwalifikowali się do udziału w badaniu, jeśli: 1) obecnie stosowali terapię podstawową OBS (z dowolnym stopniem stosowania się do zaleceń); 2) stosowali wcześniej terapię podstawową przez co najmniej jeden miesiąc z co najmniej jedną udokumentowaną modyfikacją leczenia lub 3) zostali poddani interwencji chirurgicznej ukierunkowanej na leczenie obturacji leżącej u podłoża choroby. Pacjentów zachęcano, by utrzymywali ten sam poziom aktualnie stosowanej terapii podstawowej OBS przez cały czas trwania badania. Pacjentów wyłączano z udziału w badaniu tylko w oparciu o stosowanie terapii podstawowej, jeśli odmówili próby zastosowania terapii podstawowej, takiej jak CPAP, aparat stomatologiczny lub interwencja chirurgiczna w celu leczenia obturacji leżącej u podłoża choroby.

W badaniu 2 pacjenci z OBS charakteryzowali się pogorszeniem czuwaniem i nadmierną sennością w ciągu dnia (EDS) stwierdzonymi odpowiednio na podstawie początkowych wyników średniej latencji snu w teście MWT i wyników w skali ESS (tabela 2). W przybliżeniu 71% pacjentów stosowało się do zaleceń (np. ≥ 4 godziny na noc przez $\geq 70\%$ nocy); dane demograficzne i charakterystyka początkowa były podobne u pacjentów niezależnie od poziomu stosowania się do zaleceń terapii podstawowej OBS. Na początku badania terapię podstawową OBS stosowało około 73% pacjentów. Wśród nich 92% stosowało dodatkowo ciśnienie w drogach oddechowych (ang. *positive airway pressure*, PAP).

Pacjentów przydzielono losowo do grup otrzymujących solriamfetol (w dawce 37,5 mg, 75 mg, 150 mg lub 300 mg [dwukrotność zalecanej maksymalnej dawki dobowej]) bądź placebo raz na dobę. W tygodniu 12. u pacjentów, którym przydzielono losowo do grup otrzymujących dawki 75 mg i 150 mg, wykazano statystycznie istotną poprawę wyników testu MWT i oceny w skali ESS (równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe), a także w skali PGIC (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy) w porównaniu z placebo (tabela 2). U pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej 37,5 mg solriamfetolu stwierdzono statystycznie istotną poprawę na podstawie wyników MWT i ESS. Efekty pojawiały się w pierwszym tygodniu, utrzymywały się przez cały czas trwania badania i były zależne od dawki (ryc. 2). W tygodniu 12. pacjenci, którym przydzielono losowo do grup otrzymujących produkt leczniczy Sunosi w dawkach 75 mg i 150 mg, wykazywali utrzymującą się poprawę w zakresie czuwania w ciągu dnia, która to poprawa była statystycznie istotna w porównaniu z placebo w każdym z 5 badań wykorzystujących test MWT i trwała przez około 9 godzin po podaniu. Obserwowano zależną od dawki poprawę zdolności do wykonywania codziennych czynności, mierzoną za pomocą kwestionariusza FOSQ-10. Dawki powyżej 150 mg na dobę nie przyczyniały się do wystarczająco większej skuteczności, aby równoważyła ona działania niepożądane związane z dawką.

W badaniu 2 stosowanie solriamfetolu nie miało wpływu na sen w nocy mierzony metodą polisomnografii. W żadnej z grup terapeutycznych nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian w stosowaniu terapii podstawowej OBS przez pacjentów w całym 12-tygodniowym okresie badania. Brak było danych sugerujących odmienną skuteczność w zależności od stosowania lub niestosowania się do zaleceń terapii podstawowej OBS.

W badaniu 3 początkowe dane demograficzne i charakterystyka choroby były podobne jak w populacji badania 2. Leczenie rozpoczynano od dawki 75 mg raz na dobę, którą można było zwiększać o jeden poziom dawkowania w odstępach nie krótszych niż co 3 dni, zależnie od skuteczności i tolerancji, do 150 mg lub 300 mg. Pacjenci mogli także zmniejszyć dawkę do 75 mg lub 150 mg. U pacjentów leczonych solriamfetolem utrzymywała się poprawa, natomiast stan pacjentów otrzymujących placebo ulegał pogorszeniu (różnica LSM wynosząca 11,2 minuty w teście MWT i -4,6 w skali ESS; w obu przypadkach $p < 0,0001$) w okresie randomizowanego wycofywania leczenia po 4 tygodniach leczenia metodą otwartej próby. Nieliczni pacjenci leczeni solriamfetolem zgłaszali pogorszenie wyniku w skali PGIC (różnica procentowa 30%; $p = 0,0005$).

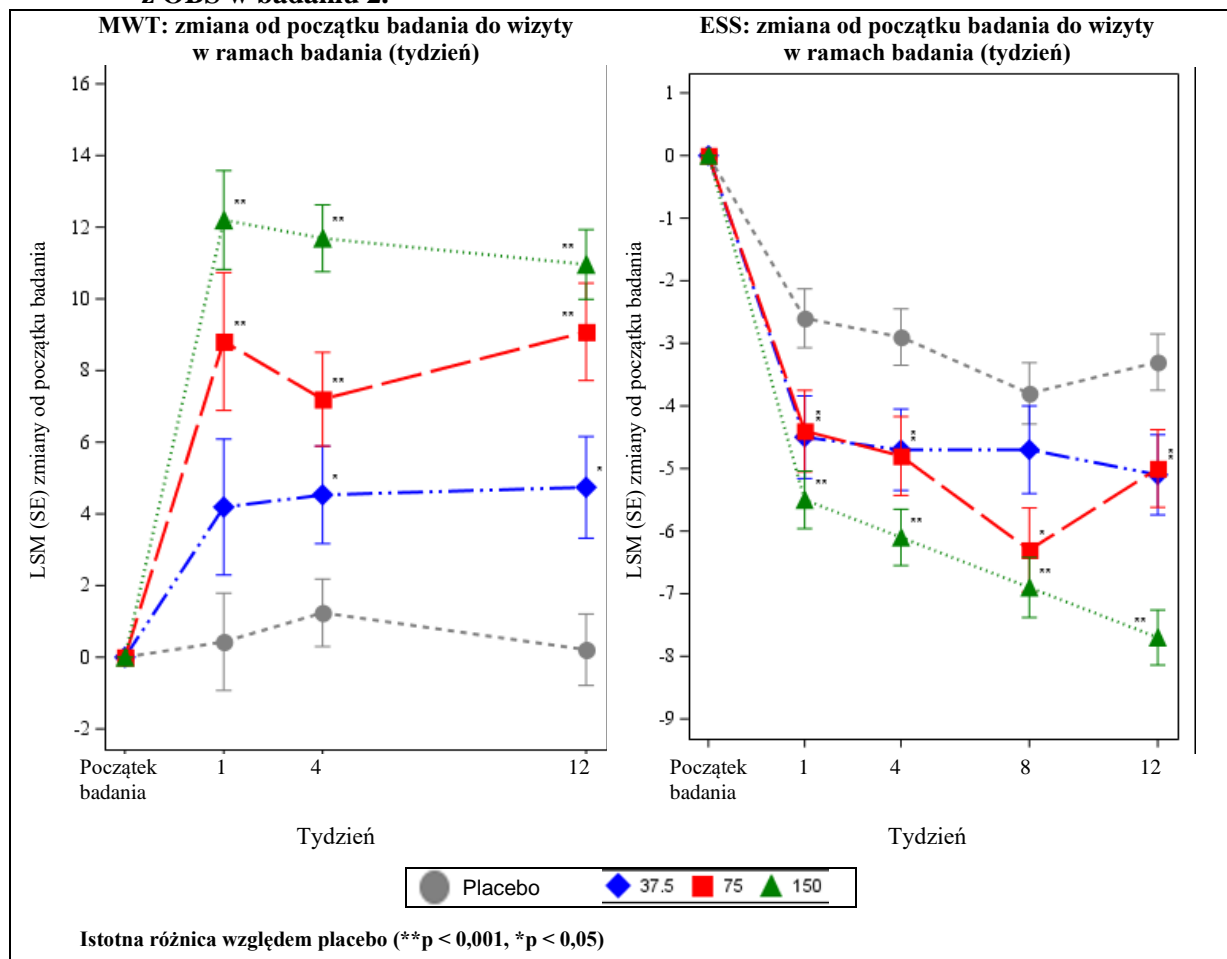
Tabela 2. Przegląd wyników dotyczących skuteczności w tygodniu 12. u pacjentów z OBS w badaniu 2.

	Grupa terapeutyczna (N)	Średni wynik na początku badania (SD)	Średnia zmiana od początku badania	Różnica względem placebo (95% CI)	p-wartość
MWT (min)	Placebo (114)	12,58 (7,14)	<u>LSM (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>LSM (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

	Grupa terapeutyczna (N)	Średni wynik na początku badania (SD)	Średnia zmiana od początku badania	Różnica względem placebo (95% CI)	p-wartość
	Sunosi 150 mg (116)	15,1 (3,37)	-7,7 (0,44)	-4,5 (-5,7; -3,2)	<0,0001
				Różnica procentowa względem placebo (95% CI)	p-wartość
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 — odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); SE — błąd standardowy (ang. *standard error*); LSM — średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least square mean*); różnica względem placebo — różnica LSM zmiany od początku badania między lekiem aktywnym a placebo. Wyniki testu MWT pozyskano z pierwszych 4 badań, w których stosowano test MWT, a dodatnia zmiana od początku badania oznacza poprawę w zakresie latencji snu. W skali ESS ujemna zmiana od początku badania oznacza poprawę w zakresie nadmiernej senności w ciągu dnia. *Odsetek pacjentów z poprawą według skali PGIc obejmuje osoby, które zgłosiły bardzo dużą, dużą i minimalną poprawę.

Rycina 2. Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności u pacjentów z OBS w badaniu 2.



Długoterminowa skuteczność w narkolepsji i OBS

Badanie 4 było długoterminowym badaniem bezpieczeństwa stosowania i podtrzymywania skuteczności leczenia solriamfetolem trwającego maksymalnie rok, obejmującym 2-tygodniowy kontrolowany placebo okres randomizowanego wycofywania leczenia po co najmniej 6 miesiącach leczenia solriamfetolem, u dorosłych pacjentów z narkolepsją lub OBS, którzy ukończyli wcześniejsze badanie.

Miarami skuteczności w okresie randomizowanego wycofywania leczenia były zmiany od początku do końca okresu randomizowanego wycofywania leczenia w zakresie ESS i pogorszenia ogólnego stanu klinicznego ocenianego w skali PGIC. Rozpoczęcie leczenia i zwiększanie dawki były identyczne jak w badaniu 3.

U pacjentów leczonych solriamfetolem utrzymywała się poprawa, natomiast stan pacjentów otrzymujących placebo ulegał pogorszeniu (różnica LSM wynosząca -3,7 w skali ESS; $p < 0,0001$) w okresie randomizowanego wycofywania terapii po co najmniej 6 miesiącach leczenia metodą otwartej próby. Nieliczni pacjenci leczeni solriamfetolem zgłaszali pogorszenie wyniku w skali PGIC (różnica procentowa -36,2%; $p < 0,0001$). Wyniki te wykazują długotrwałe utrzymanie się skuteczności w czasie ciągłego leczenia solriamfetolem, jak również utratę korzyści terapeutycznej po przerwaniu terapii.

W przypadku pacjentów, którzy stosowali terapię podstawową OBS na początku badania, terapia ta nie została zmieniona w trakcie długoterminowego badania.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Sunosi w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do poniżej 18 lat w leczeniu objawowym nadmiernej senności w ciągu dnia w przebiegu narkolepsji (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Dostępność biologiczna solriamfetolu po podaniu doustnym jest w przybliżeniu równa 95%, a mediana T_{max} do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wynosi 2 godziny (zakres 1,25–3 h) na czczo.

Spożycie solriamfetolu razem z posiłkiem bogatym w tłuszcze powodowało minimalne zmiany wartości C_{max} i AUC, jednak w przypadku T_{max} zaobserwowano opóźnienie o około 1 godzinę. Wyniki wskazują, że solriamfetol może być przyjmowany niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji solriamfetolu wynosi około 198,7 l, co wskazuje na rozległą dystrybucję w tkankach poza kompartmentem naczyniowym. Poziom wiązania z białkami osocza wynosił 13,3–19,4% przy zakresie stężeń solriamfetolu w osoczu ludzkim wynoszącym 0,059–10,1 $\mu\text{g/ml}$. Średni stosunek stężenia we krwi do stężenia w osoczu wahał się w zakresie 1,16–1,29, co sugeruje niewielki stopień wiązania się solriamfetolu z komórkami krwi.

Metabolizm

U ludzi solriamfetol jest metabolizowany w minimalnym stopniu.

Interakcje

Z wyjątkiem słabego hamowania aktywności enzymu CYP2D6 (IC_{50} równe 360 μM) solriamfetol w stężeniach klinicznie istotnych nie jest substratem ani inhibitorem żadnego z głównych enzymów układu CYP i nie indukuje aktywności enzymów CYP1A2, 2B6, 3A4 ani UGT1A1. Nie wydaje się, by solriamfetol był substratem lub inhibitorem transporterów błonowych: glikoproteiny P (ang. *P-glycoprotein*, P-gp), białka oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein*, BCRP), polipeptydów transportujących aniony organiczne (ang. *organic anion transporting polypeptide*, OATP) OATP1B1 i OATP1B3 oraz transporterów anionów organicznych (ang. *organic anion transporter*, OAT) OAT1 i OAT3. Solriamfetol jest wydalany w moczu, głównie w postaci

niezmienionej i jest substratem o niskim powinowactwie wielu kationowych transporterów substancji czynnych w nerkach bez silnego powinowactwa względem jakiegokolwiek z poszczególnych badanych transporterów (transportera kationów organicznych [ang. *organic cation transporter*, OCT2], transportera usuwania wielu leków i związków toksycznych [ang. *multidrug and toxin extrusion 1*, MATE1] oraz transporterów kationów organicznych i karnityny [ang. *organic cation/carnitine transporter*, OCTN] OCTN1 i OCTN2). Solriamfetol nie jest inhibitorem nerkowych transporterów OCT1, MATE2-K, OCTN1 ani OCTN2, lecz wykazuje słabą aktywność inhibitora transporterów OCT2 (IC₅₀ równe 146 μM) i MATE1 (IC₅₀ równe 211 μM). Łącznie wyniki te wskazują, że u pacjentów przyjmujących solriamfetol klinicznie istotne farmakokinetyczne interakcje leków są mało prawdopodobne.

Eliminacja

Pozorny średni okres półtrwania w fazie eliminacji solriamfetolu wynosi 7,1 godziny, a pozorny całkowity klirens około 19,5 l/h. Klirens nerkowy solriamfetolu wynosi w przybliżeniu 18,2 l/h.

W badaniu bilansu masy u ludzi w moczu zidentyfikowano około 95% dawki w postaci niezmienionego solriamfetolu, a mniej niż 1% dawki stanowił pomniejszy nieaktywny metabolit N-acetylosolriamfetol. Klirens nerkowy stanowił większość pozornego całkowitego klirensu i przewyższał klirens kreatyniny w przybliżeniu trzykrotnie, co wskazuje, że aktywne wydzielanie kanalikowe związku macierzystego jest prawdopodobnie główną drogą eliminacji.

Liniowość lub nieliniowość

Solriamfetol charakteryzuje się liniową farmakokinetyką w klinicznym zakresie dawek. Stan stacjonarny jest osiągnięty w ciągu 3 dni, a spodziewanym skutkiem podawania dawki 150 mg raz na dobę jest minimalna akumulacja solriamfetolu (1,06 ekspozycji po jednej dawce).

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

W porównaniu z uczestnikami o prawidłowej czynności nerek (szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego [ang. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR] ≥ 90 ml/min/1,73 m²), AUC solriamfetolu było wyższe około 1,5, 2,3 i 4,4 razy, a t_{1/2} wzrósł około 1,2, 1,9 i 3,9 razy u pacjentów z, odpowiednio, łagodnymi (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²), umiarkowanymi (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) lub ciężkimi (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) zaburzeniami czynności nerek. Ogółem zaburzenia czynności nerek nie wpływały na średnią C_{max} ani na medianę T_{max}.

W porównaniu z uczestnikami o prawidłowej czynności nerek (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²) AUC solriamfetolu było wyższe odpowiednio około 6,2 i 4,6 razy u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. *end-stage renal disease*, ESRD) niepoddawanych hemodializie i u pacjentów z ESRD poddawanych hemodializie, a t_{1/2} wzrósł co najmniej 13-krotnie. Nie zaleca się stosowania solriamfetolu u pacjentów z ESRD. U pacjentów z ESRD na drodze hemodializy usuwano średnio 21% solriamfetolu.

Wiek, płeć i rasa

Populacyjna analiza farmakokinetyki wskazywała, że wewnętrzne zmienne towarzyszące w postaci wieku, płci i rasy nie miały klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę solriamfetolu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności i badań wpływu na płodność u mężczyzn i kobiet, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Przeprowadzono badania toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych, z zastosowaniem codziennego podawania doustnego, na myszach (czas trwania: 3 miesiące; poziom niewywołujący dających się zaobserwować szkodliwych skutków [ang. *no-observed-adverse-effect level*, NOAEL]:

17 mg/kg/dobę), szczurach (czas trwania: 6 miesięcy z 3-miesięcznym okresem regeneracji; NOAEL nie ustalono; najniższy poziom wywołujący szkodliwe skutki [ang. *lowest-observed-adverse-effect level*, LOAEL]: 29 mg/kg/dobę) i psach (czas trwania: 12 miesięcy z 3-miesięcznym okresem regeneracji; NOAEL nie ustalono; LOAEL: 8 mg/kg/dobę). Uzyskane w tych badaniach wskaźniki dotyczące bezpieczeństwa oparte na AUC (na podstawie porównania z kliniczną wartością AUC przy maksymalnej zalecanej dawce u ludzi wynoszącej 150 mg/dobę) wynosiły: <1 u myszy (na podstawie NOAEL) i <2 u szczurów i psów (na podstawie LOAEL), głównie z powodu nadmiernego działania farmakologicznego solriamfetolu na aktywność ośrodkowego układu nerwowego.

Przeprowadzono długoterminowe badania rakotwórczości u myszy leczonych doustnymi dawkami solriamfetolu 20, 65 i 200 mg/kg/dobę przez okres do 104 tygodni oraz u szczurów leczonych doustnymi dawkami solriamfetolu 35, 80 i 200 mg/kg/dobę przez okres do 101 tygodni. Stosowanie solriamfetolu nie zwiększało częstości występowania nowotworów w tych badaniach rakotwórczości obejmujących całe życie zwierzęcia. Oparte na AUC marginesy bezpieczeństwa w przypadku wysokiej dawki w odniesieniu do maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (ang. *maximum recommended human dose*, MRHD, 150 mg/dobę) wynosiły około 7,8 u myszy i około 20,7 u szczurów. W świetle ujemnego wyniku badań rakotwórczości i braku zwiększenia częstości występowania nowotworów w obu badaniach rakotwórczości można stwierdzić, że solriamfetol nie stwarza rakotwórczego zagrożenia dla ludzi. W porównaniu z grupą kontrolną zaobserwowano zmniejszenie wskaźnika przeżycia u myszy (płci męskiej) leczonych solriamfetolem, maksymalne przy dawce 65 mg/kg/dobę (oparty na AUC margines bezpieczeństwa w odniesieniu do MRHD: około 2,9), ale nie u leczonych solriamfetolem szczurów.

Rozwój zarodka i płodu

Możliwy wpływ na rozwój zarodka i płodu badano u ciężarnych samic szczura i królika. Toksyczny wpływ na zarodek i płód (zwiększone straty po implantacji, zwiększona częstość występowania zmian kośćca, w tym przemieszczenia segmentów mostka u szczurów i królików, rotacji kończyn tylnych i zgięcia kości u szczurów, a także zmniejszona masa płodów u obu gatunków) oraz odwrócenie trzewi u szczurów były widoczne tylko, gdy wystąpił toksyczny wpływ na matkę (zmniejszenie masy ciała). Nie jest możliwe ustalenie, czy toksyczny wpływ na zarodek wynika z toksycznego wpływu na matkę, czy też z bezpośredniego działania solriamfetolu. W badaniu dystrybucji prowadzonym na ciężarnych samicach szczura wykryto 14C-solriamfetol w błonie płodowej (w stężeniu około dwukrotnie wyższym niż we krwi), łożysku i całym płodzie (w stężeniu niemal zbliżonym do stężenia we krwi), dlatego nie można wykluczyć bezpośredniego działania toksycznego na płód. U szczurów marginesy ekspozycji przy poziomie NOAEL w odniesieniu do toksycznego wpływu na matkę i rozwój są niższe niż w przypadku ekspozycji u ludzi (0, 6–0,7 na podstawie AUC) przy maksymalnej zalecanej dawce u ludzi (MRHD), natomiast u królików marginesy ekspozycji przy poziomie NOAEL w odniesieniu do toksycznego wpływu na matkę i rozwój wynoszą <6 (na podstawie mg/m² powierzchni ciała).

Rozwój prenatalny i postnatalny

Poziom ekspozycji u szczurów (AUC) powyżej 0,6–0,7 razy ekspozycji u ludzi (AUC) przy MRHD w okresie ciąży i laktacji wpływał toksycznie na matki i wykazywał niepożądany wpływ na wzrost i rozwój potomstwa. Dla ekspozycji (AUC) przekraczającej 8–12 razy ekspozycję u ludzi (AUC) przy MRHD nie obserwowano długotrwałego wpływu na uczenie się i pamięć, lecz nastąpił spadek wskaźników kopulacji i ciąży u potomstwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Hydroksypropyloceluloza
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Poli(alkohol winylowy)
Makrogol
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata
Butelki po pierwszym otwarciu: 120 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blistry: Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Butelki: Po otwarciu zużyć w ciągu 4 miesięcy. Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z poli(chlorku winylu) (PVC)/polichlorotrifluoroetyleny (PCTFE)/aluminium.
Opakowania zawierające 7, 28 lub 56 tabletek powlekanych.

Butelka z polietylenu o dużej gęstości (HDPE) z wieczkiem z polipropylenu (PP) zabezpieczającym przed dostępem dzieci ze zintegrowanym środkiem suszącym w postaci żelu krzemionkowego. Każda butelka zawiera 30 lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

16 stycznia 2020 r

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

21 Sierpień 2020

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.