

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Sunosi 75 mg comprimidos revestidos por película
Sunosi 150 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Sunosi 75 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém cloridrato de solrianfetol equivalente a 75 mg de solrianfetol.

Sunosi 150 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém cloridrato de solrianfetol equivalente a 150 mg de solrianfetol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Sunosi 75 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido oblongo amarelo escuro, com 7,6 mm x 4,4 mm, e com “75” gravado num lado e uma ranhura no lado oposto.

O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

Sunosi 150 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido oblongo amarelo, com 9,5 mm x 5,6 mm, e com “150” gravado num lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Sunosi é indicado para melhorar a vigília e reduzir a sonolência diurna excessiva em doentes adultos com narcolepsia (com ou sem cataplexia).

Sunosi é indicado para melhorar a vigília e reduzir a sonolência diurna excessiva (SDE) em doentes adultos com apneia obstrutiva do sono (AOS) cuja SDE não foi satisfatoriamente tratada pela terapêutica primária para a AOS, como pressão positiva contínua de ar (CPAP).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado por um profissional de saúde com experiência no tratamento da narcolepsia ou da AOS.

Sunosi não é uma terapêutica para a obstrução subjacente das vias aéreas em doentes com OAS. A terapêutica primária para a AOS deve ser mantida nestes doentes.

A tensão arterial e a frequência cardíaca devem ser avaliadas antes do início do tratamento com solrianfetol e devem ser monitorizadas periodicamente durante o tratamento, especialmente após um aumento da dose. A hipertensão preexistente deve ser controlada antes de se iniciar o tratamento com solrianfetol, e devem tomar-se precauções durante o tratamento de doentes maior risco de MACE, (*Major Adverse Cardiovascular Events* – Acontecimentos cardiovasculares adversos maiores) especialmente doentes com hipertensão preexistente, doentes com doença cardiovascular ou vascular cerebral conhecida e doentes idosos.

Deve avaliar-se periodicamente a necessidade de continuação do tratamento com solrianfetol. Se um doente apresentar aumentos da tensão arterial ou da frequência cardíaca que não podem ser controlados com uma redução da dose de solrianfetol ou com outra intervenção médica adequada, deve considerar-se a descontinuação do solrianfetol. Devem tomar-se precauções quando se utilizam outros medicamentos que aumentam a tensão arterial e a frequência cardíaca (ver secção 4.5).

Posologia

Narcolepsia

A dose inicial recomendada é de 75 mg uma vez por dia, ao acordar. Se clinicamente indicado em doentes com níveis mais graves de sonolência, pode considerar-se uma dose inicial de 150 mg. Em função da resposta clínica, a dose pode ser titulada para um nível mais elevado duplicando a dose em intervalos de, pelo menos, 3 dias, com uma dose diária máxima recomendada de 150 mg uma vez por dia.

AOS

A dose inicial recomendada é de 37,5 mg uma vez por dia, ao acordar. Em função da resposta clínica, a dose pode ser titulada para um nível mais elevado duplicando a dose em intervalos de, pelo menos, 3 dias, com uma dose diária máxima recomendada de 150 mg uma vez por dia.

Sunosi pode ser tomado com ou sem alimentos.

Deve evitar-se a toma de Sunosi nas 9 horas anteriores ao deitar visto que pode afetar o sono noturno.

Utilização prolongada

Deve avaliar-se periodicamente a necessidade de continuar o tratamento e a dose apropriada durante o tratamento prolongado, em doentes aos quais foi prescrito solrianfetol.

Populações especiais

Idosos (> 65 anos)

Os dados disponíveis em doentes idosos são limitados. Deverá ter-se em consideração a utilização de doses mais baixas e a monitorização frequente nesta população (ver secção 4.4). O solrianfetol é eliminado predominantemente pelos rins e, como é provável que os doentes idosos tenham uma diminuição da função renal, a posologia pode necessitar de ser ajustada com base na depuração da creatinina nestes doentes.

Compromisso renal

Compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina de 60-89 ml/min): não são necessários ajustes posológicos.

Compromisso renal moderado (depuração da creatinina de 30-59 ml/min): a dose inicial recomendada é de 37,5 mg, uma vez por dia. A dose pode ser aumentada até um máximo de 75 mg uma vez por dia, após 5 dias.

Compromisso renal grave (depuração da creatinina de 15-29 ml/min): a dose recomendada é de 37,5 mg uma vez por dia.

Doença renal em fase terminal (depuração da creatinina <15 ml/min): a utilização de solrianfetol não é recomendada em doentes com doença renal em fase terminal.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Sunosi em crianças e adolescentes (<18 anos de idade) não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Sunosi é para administração por via oral.

A administração de uma dose de 37,5 mg pode ser efetuada partindo um comprimido de 75 mg ao meio utilizando a ranhura.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Enfarte do miocárdio no ano anterior, angina de peito instável, hipertensão não controlada, arritmias cardíacas graves e outros problemas cardíacos graves.
- Utilização concomitante de inibidores da monoamina oxidase (IMAO) ou no período de 14 dias após o tratamento com um IMAO ter sido descontinuado (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Sintomas do foro psiquiátrico

O solrianfetol não foi avaliado em doentes com antecedentes de psicose ou com psicose simultânea ou com doenças bipolares. Devem tomar-se precauções quando se tratam estes doentes devido a reações adversas psiquiátricas que podem exacerbar os sintomas (p. ex., episódios maníacos) de perturbações preexistentes do foro psiquiátrico.

Os doentes tratados com solrianfetol devem ser cuidadosamente monitorizados para deteção de reações adversas tais como ansiedade, insónia e irritabilidade. Estas reações adversas foram observadas frequentemente durante o início do tratamento mas tendencialmente a resolveram-se com a sua continuação. Se estes sintomas persistirem ou se agravarem, deverá considerar-se a redução da dose ou a sua descontinuação.

Tensão arterial e frequência cardíaca

As análises dos dados obtidos dos ensaios clínicos indicaram que o tratamento com solrianfetol pode causar aumentos da tensão arterial sistólica, da tensão arterial diastólica e da frequência cardíaca, dependentes da dose.

Os dados epidemiológicos indicam que as elevações crónicas da tensão arterial aumentam o risco de um acontecimento cardiovascular adverso de maior gravidade (MACE), incluindo acidente vascular cerebral, ataque cardíaco e morte cardiovascular. A magnitude do aumento do risco absoluto depende do aumento da tensão arterial e do risco subjacente de um MACE na população submetida ao tratamento. Muitos doentes com narcolepsia e com AOS têm múltiplos fatores de risco para um MACE, incluindo hipertensão, diabetes, hiperlipidemia e um índice de massa corporal (IMC) elevado.

A utilização em doentes com doença cardiovascular instável, arritmias cardíacas graves e outros problemas cardíacos graves é contraindicada (ver secção 4.3).

Os doentes com compromisso renal moderado ou grave podem ter um maior risco de aumentos da tensão arterial e da frequência cardíaca devido à semivida prolongada de solrianfetol.

Abuso

Sunosi foi avaliado num estudo sobre o potencial para abuso no ser humano e demonstrou ter um baixo potencial para abuso. Os resultados deste estudo clínico demonstraram que o solrianfetol originou pontuações de “*Drug Liking*” (aptência pelo produto) mais elevadas do que o placebo, mas de um modo geral semelhantes ou inferiores às da fentermina (um estimulante fraco). Devem tomar-se precauções quando se tratam doentes com antecedentes de abuso de estimulantes (p. ex., metilfenidato, anfetamina) ou de alcoolismo e estes doentes deve ser monitorizados para deteção de sintomas de uso indevido ou de abuso de solrianfetol.

Glaucoma de ângulo fechado

Pode ocorrer midríase em doentes que tomam solrianfetol. Aconselha-se precaução em doentes com aumento da pressão ocular ou em risco de glaucoma de ângulo fechado.

Mulheres com potencial para engravidar ou os seus parceiros

As mulheres com potencial para engravidar ou os seus parceiros têm de utilizar um método contraceptivo eficaz enquanto estiverem a tomar solrianfetol (ver secção 4.6).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação (ver secção 5.2).

O solrianfetol não pode ser administrado concomitantemente com IMAOs ou no período de 14 dias após a descontinuação do tratamento com um IMAO, porque pode aumentar o risco de uma reação hipertensiva (ver secção 4.3).

A utilização concomitante de medicamentos que aumentam a tensão arterial e a frequência cardíaca deve ser efetuada com precaução (ver secção 4.4).

Os medicamentos que aumentam os níveis de dopamina ou que se ligam diretamente aos recetores da dopamina podem causar interações farmacodinâmicas com o solrianfetol. A utilização concomitante deste tipo de medicamentos deve ser efetuada com precaução.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de solrianfetol em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Sunosi não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Amamentação

Desconhece-se se o solrianfetol é excretado no leite humano. Os estudos em animais demonstraram a excreção de solrianfetol no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Sunosi, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Os efeitos do solrianfetol nos seres humanos são desconhecidos. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Prevê-se que os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas sejam reduzidos em doentes medicados com doses estáveis de solrianfetol. Podem ocorrer tonturas e perturbações da atenção após a administração de solrianfetol (ver secção 4.8).

Os doentes com níveis anormais de sonolência que estejam a tomar solrianfetol deverão ser informados de que o nível de vigília poderá não voltar a normalizar. Os doentes com uma sonolência diurna excessiva, incluindo os que tomam solrianfetol, devem ser reavaliados com frequência quanto ao seu grau de sonolência e, se apropriado, devem ser aconselhados a evitar conduzir ou a efetuar qualquer outra atividade potencialmente perigosa, especialmente no início do tratamento ou quando a dose é alterada.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas mais frequentemente foram cefaleias (11,1%), náuseas (6,6%) e diminuição do apetite (6,8%).

Lista tabelada de reações adversas

A frequência das reações adversas é definida utilizando a seguinte convenção MedDRA sobre frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$,

<1/100), raros ($\geq 1/10.000$, <1/1.000), muito raros (<1/10.000), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas	Frequência
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diminuição do apetite	Frequente
Perturbações do foro psiquiátrico	Ansiedade	Frequente
	Insónia	Frequente
	Irritabilidade	Frequente
	Bruxismo	Frequente
	Agitação	Pouco frequente
	Inquietação	Pouco frequente
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Muito frequente
	Tonturas	Frequente
	Perturbação da atenção	Pouco frequente
	Tremor	Pouco frequente
Cardiopatias	Palpitações	Frequente
	Taquicardia	Pouco frequente
Vasculopatias	Hipertensão	Pouco frequente
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse	Frequente
	Dispneia	Pouco frequente
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Frequente
	Diarreia	Frequente
	Xerostomia	Frequente
	Dor abdominal	Frequente
	Obstipação	Frequente
	Vómitos	Frequente
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Hiperhidrose	Frequente
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Sensação de nervosismo	Frequente
	Desconforto no peito	Frequente
	Dor no peito	Pouco frequente
	Sede	Pouco frequente
Exames complementares de diagnóstico	Aumento da frequência cardíaca	Pouco frequente
	Aumento da tensão arterial	Frequente
	Diminuição do peso	Pouco frequente

Descrição de reações adversas selecionadas

Início do tratamento

A maioria das reações adversas notificadas mais frequentemente ocorreram nas primeiras 2 semanas após o início do tratamento e resolveram-se na maioria dos doentes com uma duração mediana inferior a 2 semanas.

Reações adversas dependentes da dose

Nos ensaios clínicos de 12 semanas que compararam doses de 37,5 mg, 75 mg e 150 mg/dia de solrianfetol com o placebo, verificou-se que as seguintes reações adversas estavam relacionadas com a dose: cefaleias, náuseas, diminuição do apetite, ansiedade, diarreia e xerostomia. As relações entre doses foram, de um modo geral, semelhantes em doentes com AOS e narcolepsia. Certos acontecimentos, como ansiedade, insónia, irritabilidade e agitação, foram observados frequentemente durante o início do tratamento mas tenderam a resolver-se com a continuação do tratamento. Se estes sintomas persistirem ou se se agravarem, deverá considerar-se a redução da dose ou a descontinuação da mesma (ver secção 4.4).

Descontinuação do tratamento

Nos ensaios clínicos de 12 semanas, controlados com placebo, 11 dos 396 doentes (3%) que receberam solrianfetol descontinuaram devido a uma reação adversa em comparação com 1 dos 226 doentes (<1%) que receberam placebo. As reações adversas que levaram à descontinuação e que ocorreram em mais do que um doente tratado com solrianfetol e numa taxa mais elevada do que com o placebo foram ansiedade, palpitações e agitação, tendo todas elas ocorrido com uma frequência inferior a 1%.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não foram notificados casos de sobredosagem com o solrianfetol nos estudos clínicos.

Verificou-se uma reação adversa de discinesia tardia ligeira e uma reação adversa de acatisia moderada em voluntários saudáveis, que ocorreram numa dose supraterapêutica de 900 mg; os sintomas resolveram-se após descontinuação do tratamento.

Não existe um antídoto específico. No caso de uma sobredosagem involuntária, devem ser assegurados cuidados médicos sintomáticos e de suporte e os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados, conforme apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: psicoanaléticos, simpaticomiméticos com ação central, Código ATC: N06BA14

Mecanismo de ação

O(s) mecanismo(s) do solrianfetol para melhorar a vigília em doentes com sonolência diurna excessiva associada a narcolepsia ou a apneia obstrutiva do sono não foram completamente caracterizados. Contudo, a sua eficácia pode ser mediada através da sua atividade como inibidor da recaptação da dopamina e da norepinefrina (noradrenalina) (IRDN).

Efeitos farmacodinâmicos

Dados *in vitro*:

Em experiências de ligação com radioligandos com células que expressam recetores/transportadores humanos clonados, o solrianfetol apresentou afinidade para os transportadores da dopamina (replicação de $K_i=6,3$ e $14,2 \mu\text{M}$) e da norepinefrina (noradrenalina) (replicação de $K_i=3,7$ e $>10 \mu\text{M}$), mas não apresentou uma afinidade apreciável para o transportador da serotonina. O solrianfetol inibiu a recaptação da dopamina (replicação de $CI_{50}=2,9$ e $6,4 \mu\text{M}$) e da norepinefrina (noradrenalina) ($CI_{50}=4,4 \mu\text{M}$), mas não da serotonina por estas células.

Dados *in vivo* em animais:

Em doses parentéricas que resultam em efeitos evidentes promotores do despertar no rato, o solrianfetol aumentou os níveis individuais da dopamina no corpo estriado e os níveis da norepinefrina (noradrenalina) no córtex pré-frontal e não apresentou uma ligação apreciável aos transportadores da dopamina e da norepinefrina (noradrenalina) no rato, numa experiência com autoradiografia.

Eficácia e segurança clínicas

Narcolepsia

O estudo 1 de 12 semanas, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, em grupos paralelos, avaliou a eficácia de solrianfetol em doentes adultos com narcolepsia (com ou sem cataplexia).

Para entrarem neste estudo, os doentes tinham de ter uma sonolência diurna excessiva (uma pontuação pela escala da sonolência de Epworth [ESS - *Epworth Sleepiness Scale*] maior ou igual a 10) e dificuldade em manterem-se acordados (latência média do sono inferior ou igual a 25 minutos, conforme documentado pela média dos primeiros 4 ensaios do teste de manutenção da vigília de 40 minutos (MWT - *Maintenance of Wakefulness Test*) no início do estudo.

As medidas da eficácia consistiram na alteração, desde o início do estudo até à Semana 12, da capacidade de ficar acordado medida pela latência média do sono no MWT, da sonolência diurna excessiva medida pela ESS e da melhoria do estado clínico global avaliada pela escala de Perceção Global de Mudança pelo doente (PGIc - *Patient Global Impression of Change*). A ESS é uma medida da probabilidade de adormecer em atividades normais da vida diária comunicada pelo doente, constituída por 8 elementos. A PGIc é uma escala de 7 pontos que variam desde “muitíssimo melhor” a “muitíssimo pior” que avalia a comunicação pelo doente da alteração do seu estado clínico.

Os doentes com narcolepsia foram caracterizados pela vigília alterada e pela sonolência diurna excessiva, indicadas respetivamente pelas pontuações iniciais da latência média do sono no MWT e da ESS (Tabela 1). A maioria dos doentes tinha utilizado anteriormente psicoestimulantes. A cataplexia estava presente em aproximadamente metade do total de doentes em geral; as características demográficas e iniciais eram semelhantes entre os doentes com cataplexia e aqueles sem cataplexia.

Neste estudo, os doentes com narcolepsia foram aleatorizados para receberem 75 mg, 150 mg ou 300 mg de solrianfetol (duas vezes a dose diária máxima recomendada) ou placebo uma vez por dia. Na semana 12, os doentes aleatorizados para a dose de 150 mg apresentaram melhorias estatisticamente significativas no MWT e na ESS (critérios de avaliação coprimários), assim como na PGIc (critério de avaliação secundário principal), em comparação com o placebo. Os doentes aleatorizados para receberem 75 mg apresentaram melhorias estatisticamente significativas na ESS, mas não no MWT ou na PGIc (Tabela 1). Estes efeitos foram dependentes da dose, sendo observados na semana 1 e mantendo-se durante todo o estudo (Figura 1). Em geral, observou-se uma magnitude menor do efeito em doentes com níveis iniciais mais graves de sonolência, nas mesmas doses, relativamente àqueles cuja sonolência era menos grave. Na semana 12, os doentes que foram aleatorizados para receberem 150 mg de solrianfetol demonstraram melhorias persistentes da vigília durante todo o dia que foram estatisticamente significativas em comparação com o placebo em cada um dos 5 ensaios do MWT, com uma duração de aproximadamente 9 horas após a administração. Observaram-se melhorias dependentes da dose na capacidade de realizar as atividades diárias, medidas utilizando a versão curta do questionário de resultados funcionais do sono (*Functional Outcomes of Sleep Questionnaire Short Version* - FOSQ-10). Doses acima de 150 mg por dia não conferem um aumento da eficácia que seja suficiente para superar as reações adversas relacionadas com a dose.

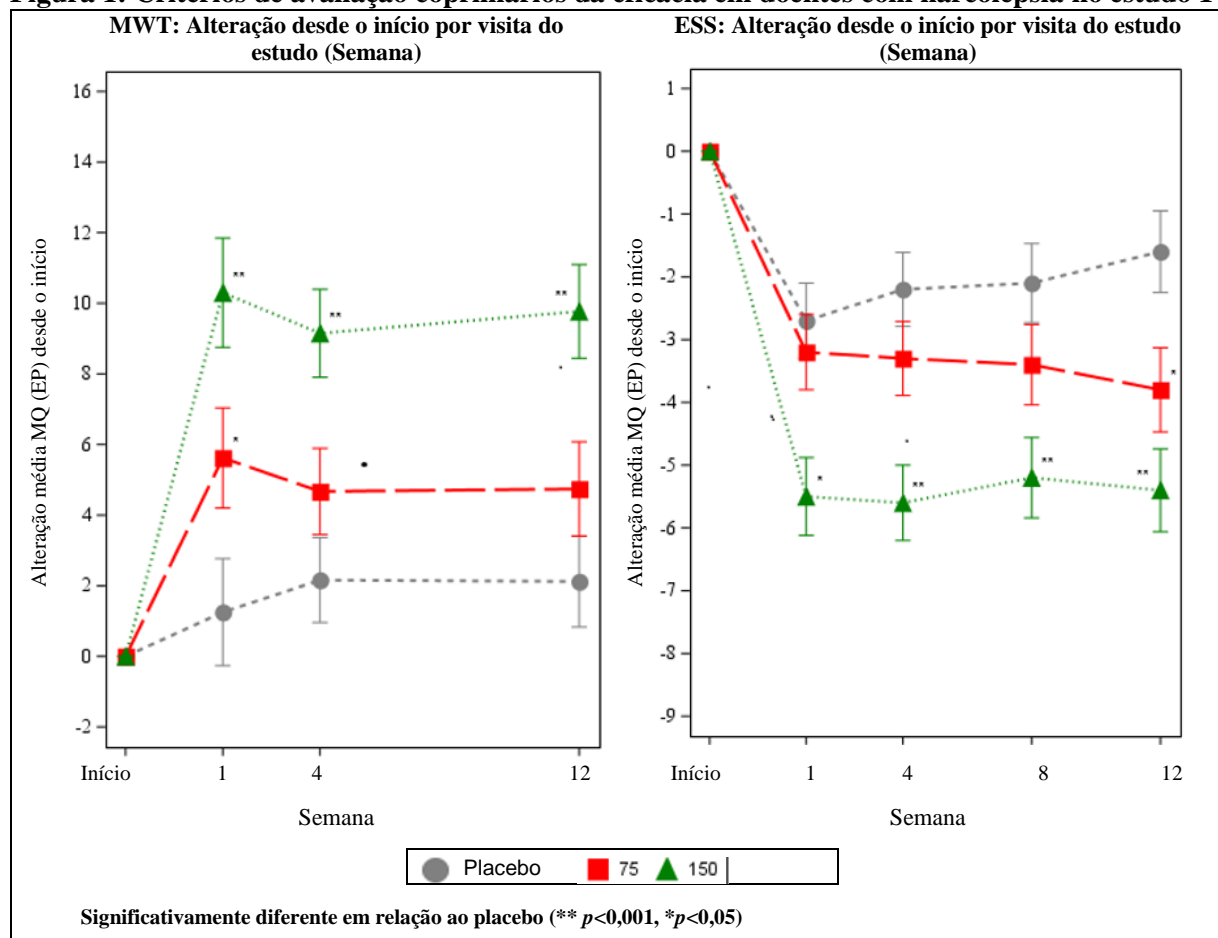
O sono noturno, medido por polissonografia, não foi afetado pela utilização de solrianfetol.

Tabela 1. Perspetiva global dos resultados da eficácia na semana 12 em doentes com narcolepsia no estudo 1

	Grupos de tratamento (N)	Pontuação inicial média (DP)	Alteração média desde o início	Diferença em relação ao placebo (IC 95%)	Valor de <i>p</i>
MWT (min)	<i>Estudo 1</i>		Média MQ (EP)		
	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>Estudo 1</i>		Média MQ (EP)		
	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
		Percentagem de doentes com melhoria*	Diferença em percentagem em relação ao placebo (IC 95%)	Valor de <i>p</i>	
PGIc	<i>Estudo 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	

DP = desvio padrão; EP = erro padrão; Média MQ = média pelos mínimos quadrados; Diferença em relação ao placebo = diferença na média pelos mínimos quadrados da alteração desde o início do estudo entre o fármaco ativo e o placebo. Os resultados do MWT são obtidos a partir dos primeiros 4 ensaios do MWT e uma alteração positiva desde o início do estudo representa uma melhoria no tempo de latência do sono. Na ESS, uma alteração negativa desde o início do estudo representa uma melhoria na sonolência diurna excessiva. * A percentagem de doentes com melhoria na PGIc inclui os que comunicaram melhorias de muitíssimo melhor, muito melhor e melhoria mínima; [†] Valor nominal de *p*.

Figura 1: Critérios de avaliação coprimários da eficácia em doentes com narcolepsia no estudo 1



AOS

O estudo 2, um estudo de 12 semanas, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, em grupos paralelos, avaliou a eficácia de solrianfetol em doentes adultos com AOS. Neste estudo, os critérios de avaliação coprimários e secundário principal foram idênticos aos do estudo 1. O estudo 3 foi um estudo de 6 semanas, com aleatorização para retirada do tratamento ativo, em dupla ocultação, controlado com placebo, da eficácia de solrianfetol em doentes adultos com AOS. As medidas da eficácia no período com aleatorização para retirada do tratamento ativo consistiram na alteração do MWT, da ESS e do agravamento do estado clínico global avaliado pela PGIc, desde o início até ao fim do período com aleatorização para retirada do tratamento ativo.

Para entrarem nestes dois estudos, os doentes tinham de ter uma sonolência diurna excessiva (pontuação pela ESS ≥ 10) e dificuldade em manterem-se acordados (latência média do sono < 30 minutos, documentada pela média dos primeiros 4 ensaios do MWT) no início do estudo. Os doentes eram elegíveis se: 1) estivessem na altura a utilizar uma terapêutica primária para a AOS (em qualquer nível de adesão); 2) tivessem utilizado previamente uma terapêutica primária durante pelo menos um mês com pelo menos um ajustamento documentado à terapêutica, ou 3) tivessem sido submetidos a uma intervenção cirúrgica numa tentativa para tratar a obstrução subjacente. Os doentes foram encorajados a permanecer na terapêutica primária atual para a AOS no mesmo nível de utilização durante todo o estudo. Os doentes eram excluídos apenas com base na utilização da sua terapêutica primária se tivessem recusado tentar uma terapêutica primária como a CPAP, um dispositivo oral ou uma intervenção cirúrgica para tratar a respetiva obstrução subjacente.

No estudo 2, os doentes com AOS foram caracterizados pela vigília alterada e pela sonolência diurna excessiva (SDE), indicadas respetivamente pelas pontuações iniciais da latência média do sono no MWT e da ESS (Tabela 2). A adesão dos doentes foi de aproximadamente 71% (p. ex., ≥ 4 horas por noite em $\geq 70\%$ das noites); as características demográficas e iniciais foram semelhantes entre doentes, independentemente da adesão à terapêutica primária para a AOS. No início do estudo,

aproximadamente 73% dos doentes utilizaram a terapêutica primária para a AOS; destes doentes, 92% estavam a utilizar pressão positiva de ar (PAP).

Os doentes foram aleatorizados para receberem 37,5 mg, 75 mg, 150 mg, 300 mg de solrianfetol (duas vezes a dose diária máxima recomendada) ou placebo, uma vez por dia. Na semana 12, os doentes aleatorizados para os braços das doses de 75 mg e 150 mg apresentaram melhorias estatisticamente significativas no MWT e na ESS (critérios de avaliação coprimários), assim como na PGIC (critério de avaliação secundário principal), em comparação com o placebo (Tabela 2). Os doentes aleatorizados para 37,5 mg de solrianfetol apresentaram melhorias estatisticamente significativas com base no MWT e na ESS. Estes efeitos foram observados na semana 1, mantiveram-se durante todo o estudo (Figura 2) e foram dependentes da dose. Na semana 12, os doentes aleatorizados para receberem 75 mg e 150 mg de Sunosi demonstraram melhorias persistentes da vigília durante todo o dia que foram estatisticamente significativas em comparação com o placebo em cada um dos 5 ensaios do MWT, com uma duração de aproximadamente 9 horas após a administração. Observaram-se melhorias dependentes da dose na capacidade de realizar as atividades diárias, medidas pela FOSQ-10. Doses acima de 150 mg por dia não conferem um aumento da eficácia que seja suficiente para superar as reações adversas relacionadas com a dose.

O sono noturno, medido por polissonografia, não foi afetado pela utilização de solrianfetol no estudo 2. Não se observaram alterações clinicamente significativas com a utilização pelos doentes de terapêutica primária para a AOS durante todo o período de estudo de 12 semanas em qualquer um dos grupos de tratamento. A adesão/não adesão à terapêutica primária para a AOS não sugeriu evidência de eficácia diferencial.

No estudo 3, as características iniciais demográficas e da doença foram semelhantes às da população do estudo 2. A dose foi iniciada com 75 mg uma vez por dia e podia ser aumentada um nível de dose, em intervalos não inferiores a 3 dias, de acordo com a eficácia e a tolerabilidade, para 150 mg ou 300 mg. Os doentes podiam também diminuir para 75 mg ou 150 mg. Os doentes tratados com solrianfetol permaneceram com melhoria, enquanto os doentes tratados com placebo sofreram um agravamento (diferença na média pelos mínimos quadrados de 11,2 minutos no MWT e de -4,6 na ESS; ambos com $p < 0,0001$) durante o período com aleatorização para retirada do tratamento ativo após 4 semanas de tratamento sem ocultação. Menos doentes tratados com solrianfetol comunicaram agravamento na PGIC (diferença em percentagem de -30%; $p = 0,0005$).

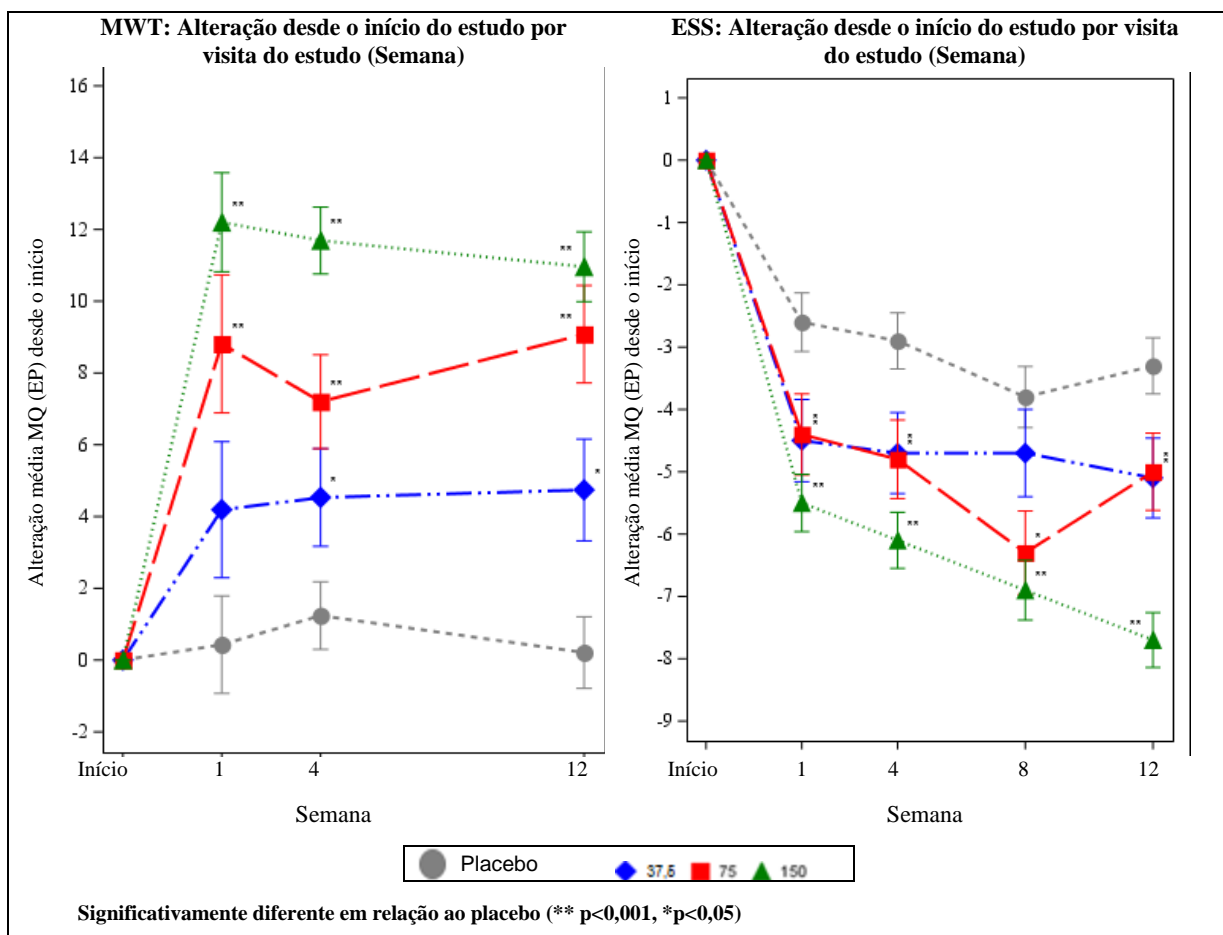
Tabela 2. Perspetiva global dos resultados da eficácia na semana 12 em doentes com AOS no estudo 2

	Grupo de tratamento (N)	Pontuação inicial média (DP)	Alteração média desde o início	Diferença em relação ao placebo (IC 95%)	Valor de <i>p</i>
MWT (min)	Placebo (114)	12,58 (7,14)	Média MQ (EP) 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)	Média MQ (EP) -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

	Grupo de tratamento (N)	Pontuação inicial média (DP)	Alteração média desde o início	Diferença em relação ao placebo (IC 95%)	Valor de p
		Percentagem de doentes com melhoria*		Diferença em percentagem em relação ao placebo (IC 95%)	Valor de p
PGIc	Placebo (114)	49,1%	-	-	0,4447
	Sunosi 37,5 mg (56)	55,4%	6,2 (-9,69; -22,16)	6,2 (-9,69; -22,16)	0,0035
	Sunosi 75 mg (58)	72,4%	23,3 (8,58; 38,01)	23,3 (8,58; 38,01)	<0,0001
	Sunosi 150 mg (116)	89,7%	40,5 (29,81; 51,25)	40,5 (29,81; 51,25)	<0,0001

DP = desvio padrão; EP = erro padrão; Média MQ = média pelos mínimos quadrados; Diferença em relação ao placebo = diferença na média pelos mínimos quadrados da alteração desde o início do estudo entre o fármaco ativo e o placebo. Os resultados do MWT são obtidos a partir dos primeiros 4 ensaios do MWT e uma alteração positiva desde o início do estudo representa uma melhoria no tempo de latência do sono. Na ESS, uma alteração negativa desde o início do estudo representa uma melhoria na sonolência diurna excessiva. * A percentagem de doentes com melhoria na PGIc inclui os que comunicaram melhorias de muitíssimo melhor, muito melhor e melhoria mínima.

Figura 2: Critérios de avaliação coprimários da eficácia em doentes com AOS no estudo 2



Eficácia a longo prazo na narcolepsia e na AOS

O estudo 4 consistiu num estudo da segurança e manutenção da eficácia a longo prazo, durante até um ano de tratamento com solriamfetol, incluindo um período com aleatorização para retirada do tratamento ativo de 2 semanas, controlado com placebo, após pelo menos 6 meses de tratamento com solriamfetol, em doentes adultos com narcolepsia ou com AOS que tinham concluído um ensaio anterior.

As medidas da eficácia no período com aleatorização para retirada do tratamento ativo consistiram na alteração desde o início até ao fim do período com aleatorização para retirada do tratamento ativo na

ESS e agravamento do estado clínico global avaliado pela PGIC. O início e titulação da dose foram idênticos aos do estudo 3.

Os doentes tratados com solrianfetol permaneceram com melhoria, enquanto os doentes tratados com placebo sofreram um agravamento (diferença na média pelos mínimos quadrados de -3,7 na ESS; $p < 0,0001$) durante o período com aleatorização para retirada do tratamento ativo após pelo menos 6 semanas de tratamento sem ocultação. Menos doentes tratados com solrianfetol comunicaram agravamento na PGIC (diferença em percentagem de -36,2%; $p < 0,0001$). Estes resultados demonstram a manutenção da eficácia a longo prazo com a continuação do tratamento com solrianfetol e uma reversão do benefício do tratamento após descontinuação do mesmo.

Nos doentes que estavam a utilizar uma terapêutica primária para a AOS no início do estudo, a utilização da terapêutica primária para a AOS não se alterou durante o decorrer do estudo a longo prazo.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Sunosi em um ou mais subgrupos da população pediátrica dos 6 anos a menos de 18 anos de idade no tratamento sintomático da sonolência diurna excessiva na narcolepsia (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A biodisponibilidade oral do solrianfetol é de aproximadamente 95% com as concentrações plasmáticas máximas que ocorrerem num T_{max} mediano de 2 horas (intervalo de 1,25 a 3 horas) em condições de jejum.

A ingestão de solrianfetol com uma refeição de alto teor em gorduras resultou em alterações mínimas da C_{max} e da AUC; contudo, observou-se um atraso de aproximadamente 1 hora no T_{max} . Os resultados indicam que o solrianfetol pode ser tomado sem ter em consideração os alimentos.

Distribuição

O volume de distribuição aparente do solrianfetol é de aproximadamente 198,7 l, indicando uma extensa distribuição tecidual para além do compartimento vascular. A ligação às proteínas plasmáticas variou entre 13,3% e 19,4% no intervalo de concentrações do solrianfetol de 0,059 a 10,1 µg/ml no plasma humano. A razão média entre as concentrações sangue-plasma variou entre 1,16 e 1,29, sugerindo uma proporção pequena de ligação do solrianfetol às células sanguíneas.

Biotransformação

O solrianfetol é minimamente metabolizado no ser humano.

Interações

Com exceção da fraca inibição da CYP2D6 (CI_{50} de 360 µM), o solrianfetol não é um substrato nem um inibidor de qualquer uma das principais enzimas do CYP e não induz as enzimas CYP1A2, 2B6, 3A4 ou UGT1A1 em concentrações clinicamente relevantes. O solrianfetol não parece ser um substrato nem um inibidor dos transportadores de membrana P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 ou OAT3. O solrianfetol é excretado principalmente na forma inalterada na urina e é um substrato com fraca afinidade para os vários transportadores renais de substâncias ativas catiónicos, sem afinidade forte para qualquer um dos transportadores testados individualmente (OCT2, MATE1, OCTN1 e OCTN2). O solrianfetol não é um inibidor dos transportadores renais OCT1, MATE2-K, OCTN1 ou OCTN2 mas é um inibidor fraco do OCT2 (CI_{50} de 146 µM) e do MATE1 (CI_{50} de 211 µM). Considerados no seu conjunto, estes resultados revelam que é pouco provável que ocorram

interações farmacocinéticas medicamentosas clinicamente relevantes em doentes medicados com solrianfetol.

Eliminação

A semivida de eliminação média aparente do solrianfetol é de 7,1 horas, e a depuração total aparente é de aproximadamente 19,5 l/h. A depuração renal do solrianfetol é de aproximadamente 18,2 l/h.

Num estudo de equilíbrio de massa em humanos, aproximadamente 95% da dose foi recuperada na urina na forma de solrianfetol inalterado e 1% ou menos da dose foi recuperada na forma do metabolito inativo de menor importância N-acetil-solrianfetol. A depuração renal representou a maior parte da depuração total aparente e excedeu em aproximadamente 3 vezes a depuração da creatinina, indicando que a secreção tubular ativa do fármaco original é provavelmente a principal via de eliminação.

Linearidade/não linearidade

O solrianfetol exibe uma farmacocinética linear no intervalo de doses clínicas. O estado de equilíbrio é atingido em 3 dias, e prevê-se que a administração uma vez por dia de 150 mg resulte numa acumulação mínima de solrianfetol (1,06 vezes a exposição de uma dose única).

Populações especiais

Compromisso renal

Em comparação com indivíduos com uma função renal normal (TFGe \geq 90 ml/min/1,73 m²), a AUC do solrianfetol foi mais elevada em aproximadamente 1,5; 2,3 e 4,4 vezes, e a t_{1/2} aumentou aproximadamente 1,2; 1,9 e 3,9 vezes em doentes respetivamente com compromisso renal ligeiro (TFGe de 60-89 ml/min/1,73 m²), moderado (TFGe de 30-59 ml/min/1,73 m²) ou grave (TFGe $<$ 30 ml/min/1,73 m²). Em geral, os valores da C_{max} média e do T_{max} mediano não foram afetados pelo compromisso renal.

Em comparação com doentes com função renal normal (TFGe \geq 90 ml/min/1,73 m²), a AUC do solrianfetol foi mais elevada em aproximadamente 6,2 e 4,6 vezes, respetivamente, em doentes com DRT sem hemodiálise e em doentes com DRT submetidos a hemodiálise, e a t_{1/2} aumentou pelo menos 13 vezes. A utilização de solrianfetol não é recomendada em doentes com doença renal em fase terminal. Em doentes com doença renal em fase terminal, uma média de 21% de solrianfetol foi removido por hemodiálise.

Idade, sexo, raça

A análise farmacocinética populacional indicou que as covariáveis intrínsecas de idade, sexo e raça não têm efeitos clinicamente relevantes na farmacocinética do solrianfetol.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de genotoxicidade e de fertilidade em machos e fêmeas.

Os estudos de toxicidade de dose repetida com administração oral diária foram realizados em ratinhos (duração de 3 meses; NOAEL de 17 mg/kg/dia), em ratos (duração de 6 meses com um período de recuperação de 3 meses; NOAEL não estabelecido; LOAEL de 29 mg/kg/dia) e em cães (duração de 12 meses com um período de recuperação de 3 meses; NOAEL não estabelecido; LOAEL de 8 mg/kg/dia). Os fatores de segurança, baseados na AUC, relativos ao solrianfetol, derivados destes estudos (com base na comparação com a AUC clínica na dose humana máxima recomendada de 150 mg/dia), foram $<$ 1 em ratinhos e $<$ 2 em ratos e cães (com base no LOAEL), principalmente devido aos efeitos farmacológicos exagerados do solrianfetol a nível da atividade do SNC.

Realizaram-se estudos de carcinogenicidade a longo prazo em ratinhos, tratados com doses orais de solrianfetol de 20, 65 e 200 mg/kg/dia até 104 semanas, e em ratos, tratados com doses orais de solrianfetol de 35, 80 e 200 mg/kg/dia até 101 semanas. O solrianfetol não aumentou a incidência de observações de tipo neoplásico nestes ensaios de carcinogenicidade até ao fim da vida. As margens de segurança baseadas na AUC na dose elevada em relação à dose humana máxima recomendada (DHMR de 150 mg) foram cerca de 7,8 em ratinhos e cerca de 20,7 em ratos. Perante a genotoxicidade negativa e a ausência de um aumento da incidência de tumores em ambos os estudos de carcinogenicidade, pode concluir-se que o solrianfetol não apresenta um risco carcinogénico para o ser humano. Em comparação com controlos, a taxa de sobrevivida diminuiu nos ratinhos (macho) tratados com solrianfetol, com a diminuição máxima numa dose de 65 mg/kg/dia (margem de segurança baseada na AUC em relação à DHMR de cerca de 2,9), mas não nos ratos tratados com solrianfetol.

Desenvolvimento embriofetal

Os efeitos possíveis no desenvolvimento embriofetal foram investigados em ratos e coelhos fêmea gestantes. A toxicidade embriofetal (aumento da perda pós-implantação em ratos, aumento da incidência de alterações esqueléticas que incluíram mau alinhamento das esternebras em ratos e coelhos, rotação dos membros posteriores e curvatura dos ossos em ratos e diminuição dos pesos fetais nas duas espécies) e *situs inversus* em ratos só foi evidente na presença de toxicidade materna (diminuição dos pesos corporais nas duas espécies). Não foi possível determinar se a embriotoxicidade foi uma consequência da toxicidade materna ou um efeito direto do solrianfetol. Num estudo de distribuição em ratos fêmea gestantes, o ¹⁴C-solrianfetol foi detetado em membranas fetais (cerca de duas vezes superior ao detetado no sangue), na placenta e em todo o feto (quase semelhante à concentração no sangue) e, portanto, não se pode excluir um efeito tóxico direto no feto. Em ratos, as margens de exposição no NOAEL materno e do desenvolvimento são inferiores à exposição humana (0,6 – 0,7 com base na AUC) na DHMR, enquanto que em coelhos as margens de exposição no NOAEL materno e do desenvolvimento são < 6 (com base numa área de superfície corporal em mg/m²).

Desenvolvimento pré-natal e pós-natal

Em ratos, os níveis de exposição (AUC) acima de 0,6 – 0,7 vezes a exposição humana (AUC) na DHMR durante a gestação e a lactação resultaram em toxicidade materna e em efeitos adversos a nível do crescimento e desenvolvimento da descendência. Com níveis de exposição (AUC) 8 a 12 vezes a exposição humana (AUC) na DHMR, não se observaram efeitos a longo prazo na aprendizagem e na memória, mas os índices de acasalamento e gestação da descendência diminuíram.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Hidroxipropilcelulose
Estearato de magnésio

Revestimento por película

Álcool de polivinilo
Macrogol
Talco
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

Frascos após a primeira abertura: 120 dias.

6.4 Precauções especiais de conservação

Bisters: o medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Frascos: após a primeira abertura, utilizar no prazo de 4 meses. Manter o recipiente bem fechado para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de PVC/PCTFE/alumínio.

Embalagens contendo 7, 28 ou 56 comprimidos revestidos por película.

Frasco de polietileno de alta densidade (PEAD) com cápsula de fecho de polipropileno (PP) resistente à abertura por crianças, com excicante integrado de sílica gel. Cada frasco contém 30 ou 100 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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 DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

16 de janeiro de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

21 agosto 2020

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>