

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Sunosi 75 mg filmsko obložene tablete
Sunosi 150 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Sunosi 75 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje solriamfetolijev klorid v količini, ki ustreza 75 mg solriamfetola.

Sunosi 150 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje solriamfetolijev klorid v količini, ki ustreza 150 mg solriamfetola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta (tableta)

Sunosi 75 mg filmsko obložene tablete

Rumena do temno rumena podolgovata tableta, 7,6 mm × 4,4 mm, z vtisnjenim napisom »75« na eni strani in razdelilno zarezo na drugi strani. Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

Sunosi 150 mg filmsko obložene tablete

Rumena podolgovata tableta, 9,5 mm × 5,6 mm, z vtisnjenim napisom »150« na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Sunosi je indicirano za izboljšanje budnosti in zmanjšanje prekomerne dnevne zaspanosti pri odraslih bolnikih z narkolepsijo (s katapleksijo ali brez nje).

Zdravilo Sunosi je indicirano za izboljšanje budnosti in zmanjšanje prekomerne dnevne zaspanosti (EDS - excessive daytime sleepiness) pri odraslih bolnikih z obstruktivno apnejo med spanjem (OSA - obstructive sleep apnoea), pri katerih EDS ni zadovoljivo zdravljena s primarno terapijo za OSA, kot je npr. zdravljenje s stalnim pozitivnim tlakom v dihalnih poteh (CPAP - continuous positive airway pressure).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti zdravstveni delavec, ki ima izkušnje z zdravljenjem narkolepsije ali OSA.

Zdravilo Sunosi ni terapija za zdravljenje osnovne obstrukcije dihalnih poti pri bolnikih z OSA. Pri teh bolnikih je treba vzdrževati primarno terapijo za OSA.

Pred uvedbo zdravljenja s solriamfetolom je treba oceniti krvni tlak in srčni utrip ter ju med zdravljenjem redno spremljati, še posebej po povečanju odmerka. Pred uvedbo zdravljenja s solriamfetolom mora biti predobstoječa hipertenzija pod nadzorom, pri zdravljenju bolnikov z večjim tveganjem za pomemben neželeni kardiovaskularni dogodek, še zlasti pri bolnikih z obstoječo hipertenzijo, bolnikih z znanimi srčno-žilnimi ali možganskožilnimi boleznimi in starejših bolnikov.

Potrebo po nadaljevanju zdravljenja s solriamfetolom je treba redno ocenjevati. Če se pri bolniku pojavijo zvišanja krvnega tlaka ali srčnega utripa, ki jih ni mogoče obvladati z zmanjšanjem odmerka solriamfetola ali drugo ustrezno medicinsko intervencijo, je treba razmisliti o ukinitvi solriamfetola. Potrebna je previdnost pri uporabi drugih zdravil, ki zvišujejo krvni tlak in srčni utrip (glejte poglavje 4.5).

Odmerjanje

Narkolepsija

Priporočeni začetni odmerek je 75 mg enkrat na dan, po prebuditvi. Mogoče je razmisliti tudi o začetnem odmerku 150 mg, če je klinično indiciran pri bolnikih s hujšimi stopnjami zaspanosti. Odvisno od kliničnega odziva je odmerek mogoče titrirati na večjega, tako da se ga z razmikom vsaj 3 dni podvoji, pri čemer je največji priporočeni dnevni odmerek 150 mg enkrat na dan.

OSA

Priporočeni začetni odmerek je 37,5 mg enkrat na dan, po prebuditvi. Odvisno od kliničnega odziva je odmerek mogoče titrirati na večjega, tako da se ga z razmikom vsaj 3 dni podvoji, pri čemer je največji priporočeni dnevni odmerek 150 mg enkrat na dan.

Zdravilo Sunosi se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Treba se je izogniti jemanju zdravila Sunosi manj kot 9 ur pred spanjem, saj lahko vpliva na spanje ponoči.

Dolgotrajna uporaba

Pri dolgotrajnem zdravljenju bolnikov, ki jim je bil predpisan solriamfetol, je treba redno ocenjevati potrebo po nadaljevanju zdravljenja in ustrezni odmerek.

Posebne populacije

Starejši bolniki (> 65 let)

Podatki za starejše bolnike so omejeni. Pri tej populaciji je treba razmisliti o uporabi manjših odmerkov in natančnem spremljanju (glejte poglavje 4.4). Solriamfetol se večinoma izloča prek ledvic. Ker je pri starejših bolnikih večja verjetnost za zmanjšano delovanje ledvic, bo pri teh bolnikih morda treba prilagoditi odmerjanje na podlagi očistka kreatinina.

Okvara ledvic

Blaga okvara ledvic (očistek kreatinina 60-89 ml/min): Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Zmerna okvara ledvic (očistek kreatinina 30-59 ml/min): Priporočeni začetni odmerek je 37,5 mg enkrat na dan. Odmerek je mogoče povečati na največ 75 mg enkrat na dan po 5 dneh.

Huda okvara ledvic (očistek kreatinina 15-29 ml/min): Priporočeni odmerek je 37,5 mg enkrat na dan.

Končna ledvična odpoved (očistek kreatinina < 15 ml/min): Pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo se uporaba solriamfetola ne priporoča.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Sunosi pri otrocih in mladostnikih (< 18 let) še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Sunosi je za peroralno uporabo.

Odmerek 37,5 mg je mogoče dati tako, da se prepolovi 75 mg tableto s pomočjo razdelilne zareze.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Miokardni infarkt v zadnjem letu, nestabilna angina pektoris, neobvladana hipertenzija, resne srčne aritmije in druge resne težave s srcem.
- Sočasna uporaba zaviralcev monoaminooksidaze (zaviralcev MAO) oziroma zdravljenje prej kot 14 dni po ukinitvi zdravljenja z zaviralci MAO (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Psihiatrični simptomi

Solriamfetola niso proučili pri bolnikih s psihozo ali bipolarnimi motnjami v anamnezi oziroma s sočasno psihozo/bipolarnimi motnjami. Pri zdravljenju teh bolnikov je potrebna previdnost zaradi psihiatričnih neželenih učinkov, ki bi lahko poslabšali simptome (npr. manične epizode) prej obstoječih psihiatričnih motenj.

Bolnike, zdravljene s solriamfetolom, je treba natančno spremljati glede neželenih učinkov, kot so anksioznost, nespečnost in razdražljivost. Te neželene učinke so pogosto opazili pri uvedbi zdravljenja, vendar so z nadaljevanjem zdravljenja ponavadi izzveneli. Če ti simptomi vztrajajo ali se poslabšajo, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali ukinitvi zdravljenja.

Krvni tlak in srčni utrip

Analize podatkov iz kliničnih preskušanj so pokazale, da zdravljenje s solriamfetolom zviša sistolični krvni tlak, diastolični krvni tlak in srčni utrip v odvisnosti od odmerka.

Epidemiološki podatki kažejo, da kronično zvišan krvni tlak poveča tveganje za pomemben neželeni kardiovaskularni dogodek (MACE - major adverse cardiovascular event), vključno z možgansko kapjo, srčnim infarktom in kardiovaskularno smrtjo. Stopnja povečanja absolutnega tveganja je odvisna od zvišanja krvnega tlaka in osnovnega tveganja za MACE pri zdravljeni populaciji. Mnogi bolniki z narkolepsijo in OSA imajo več dejavnikov tveganja za MACE, vključno s hipertenzijo, diabetesom, hiperlipidemijo in visokim indeksom telesne mase (ITM).

Uporaba pri bolnikih z nestabilno srčno-žilno boleznijo, resnimi srčnimi aritmijami in drugimi resnimi problemi s srcem je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Bolniki z zmerno ali hudo okvaro ledvic lahko imajo večje tveganje za zvišanja krvnega tlaka in srčnega utripa zaradi podaljšane razpolovne časa solriamfetola.

Zloraba

Zdravilo Sunosi so ocenili v študiji potenciala za zlorabo pri ljudeh in ugotovili majhen potencial za zlorabo. Rezultati te klinične študije so pokazali, da je solriamfetol povzročil višje ocene všečnosti zdravila kot placebo, vendar na splošno podobne ali nižje kot fentermin (šibak stimulans). Pri zdravljenju bolnikov z zlorabo stimulansov (npr. metilfenidatov, amfetaminov) ali alkohola v

anamnezi je potrebna previdnost in te bolnike je treba spremljati glede znakov napačne uporabe ali zlorabe solriamfetola.

Glavkom zaprtega zakotja

Pri bolnikih, ki jemljejo solriamfetol, se lahko pojavi midriaza. Pri bolnikih z zvišanim očesnim tlakom ali tveganjem za glavkom zaprtega zakotja se svetuje previdnost.

Ženske v rodni dobi ali njihovi partnerji

Ženske v rodni dobi ali njihovi partnerji morajo med jemanjem solriamfetola uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.6).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli (glejte poglavje 5.2).

Solriamfetol se ne sme dajati sočasno z zaviralci MAO ali prej kot 14 dni po ukinitvi zdravljenja z zaviralci MAO, saj lahko poveča tveganje za hipertenzivno reakcijo (glejte poglavje 4.3).

Pri sočasni uporabi zdravil, ki zvišujejo krvni tlak in srčni utrip, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki zvišujejo koncentracijo dopamina ali se neposredno vežejo na dopaminske receptorje, lahko povzročijo farmakodinamične interakcije s solriamfetolom. Pri sočasni uporabi tovrstnih zdravil je potrebna previdnost.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi solriamfetola pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravila Sunosi ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se solriamfetol izloča v materino mleko. Študije na živalih kažejo na izločanje solriamfetola v mleko. Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Sunosi, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Učinki solriamfetola pri ljudeh niso znani. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Pri bolnikih, ki prejemajo stabilne odmerke solriamfetola, se pričakuje blag vpliv na sposobnost vožnje. Po dajanju solriamfetola se lahko pojavijo omotica in motnje pozornosti (glejte poglavje 4.8).

Bolnikom z nenormalnimi stopnjami zaspanosti, ki jemljejo solriamfetol, je treba povedati, da se njihova raven budnosti morda ne bo vrnila na normalno. Pri bolnikih s prekomerno dnevno zaspanostjo, vključno s tistimi, ki jemljejo solriamfetol, je treba pogosto ponovno oceniti stopnjo zaspanosti in jim po potrebi svetovati, naj se izogibajo vožnje in vseh drugih potencialno nevarnih dejavnosti, še zlasti na začetku zdravljenja ali ob spremembi odmerka.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogosteje so poročali o neželenih učinkih glavobolu (11,1 %), navzei (6,6 %) in zmanjšanem apetitu (6,8 %).

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena skladno z naslednjim dogovorom MedDRA: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšan apetit	pogosti
Psihiatrične motnje	anksioznost	pogosti
	nespečnost	pogosti
	razdražljivost	pogosti
	bruksizem	pogosti
	agitiranost	občasni
	nemir	občasni
Bolezni živčevja	glavobol	zelo pogosti
	omotica	pogosti
	motnje pozornosti	občasni
	tremor	občasni
Srčne bolezni	palpitacije	pogosti
	tahikardija	občasni
Žilne bolezni	hipertenzija	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj	pogosti
	dispneja	občasni
Bolezni prebavil	navzea	pogosti
	driska	pogosti
	suha usta	pogosti
	bolečine v trebuhu	pogosti
	zaprtje	pogosti
	bruhanje	pogosti
Bolezni kože in podkožja	hiperhidroza	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	občutek živčnosti	pogosti
	neprijeten občutek v prsih	pogosti
	bolečina v prsih	občasni
	žeja	občasni
Preiskave	zvišan srčni utrip	občasni
	zvišan krvni tlak	pogosti
	zmanjšana telesna masa	občasni

Opis izbranih neželenih učinkov

Uvedba zdravljenja

Večina neželenih učinkov, o katerih so najpogosteje poročali, se je pojavila v prvih 2 tednih od uvedbe zdravljenja in je pri večini bolnikov izzvenela z medianim trajanjem manj kot 2 tedna.

Od odmerka odvisni neželeni učinki

V 12-tedenskih kliničnih preskušanjih, v katerih so primerjali odmerke 37,5 mg, 75 mg in 150 mg solriamfetola na dan s placebom, so bili naslednji neželeni učinki odvisni od odmerka: glavobol, navzea, zmanjšan apetit, anksioznost, driska in suha usta. Razmerja odvisnosti od odmerka so bila pri

bolnikih z OSA in bolnikih z narkolepsijo na splošno podobna. Določene dogodke, kot so anksioznost, nespečnost, razdražljivost in agitacija, so pogosto opazili ob začetku zdravljenja, vendar so ti ponavadi izzveneli z nadaljevanjem zdravljenja. Če ti simptomi vztrajajo ali se poslabšajo, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali ukinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Ukinitev zdravljenja

V 12-tedenskih s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih so 11 bolnikom (3 %) od 396 bolnikov, ki so prejeli solriamfetol, ukinitvi zdravljenje zaradi neželenega učinka, v primerjavi z 1 bolnikom od 226 bolnikov (<1 %), ki so prejeli placebo. Učinki, zaradi katerih so ukinitvi zdravljenje in so se pojavili pri več kot enem bolniku, zdravljenem s solriamfetolom, ter so se pojavili pogosteje kot pri placebo, so bili anksioznost, palpitacije in nemir. Pogostnost vseh teh neželenih učinkov je bila manj kot 1 %.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah niso poročali o prevelikem odmerjanju solriamfetola.

Pri zdravih prostovoljcih je prišlo do enega neželenega učinka blage tardivne diskinezije in enega neželenega učinka zmerne akatizije, ki sta nastopila pri supratrapevtskem odmerku 900 mg; simptomi so izzveneli po ukinitvi zdravljenja.

Specifičnega antidota ni. V primeru prevelikega odmerjanja je treba uvesti simptomatično in podporno zdravljenje ter bolnike natančno spremljati, skladno s potrebami.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psihoanaleptiki, simpatomimetiki s centralnim delovanjem, oznaka ATC: N06BA14

Mehanizem delovanja

Mehanizem ali mehanizmi, prek katerih solriamfetol izboljšuje budnost pri bolnikih s prekomerno dnevno zaspanostjo, povezano z narkolepsijo ali obstruktivno apnejo med spanjem, še niso v celoti opisani. Vendar pa je možno, da je učinek zdravila posledica njegovega delovanja kot zaviralec ponovnega privzema dopamina in norepinefrina (noradrenalina) (DNRI - dopamine and norepinephrine reuptake inhibitor).

Farmakodinamični učinki

Podatki in vitro

V eksperimentih z vezavo radioligandov s celicami, ki so izražale klonirane humane receptorje/prenašalce, je solriamfetol kazal afiniteto za dopaminski (replikati $K_i = 6,3$ in $14,2 \mu\text{M}$) in norepinefrinski (noradrenalinski) prenašalec (replikati $K_i = 3,7$ in $> 10 \mu\text{M}$), ni pa kazal občutne afinitete za serotoninški prenašalec. Solriamfetol je pri teh celicah zaviral ponovni privzem dopamina (replikati $\text{IC}_{50} = 2,9$ in $6,4 \mu\text{M}$) in norepinefrina (noradrenalina) ($\text{IC}_{50} = 4,4 \mu\text{M}$), ne pa serotonina.

Podatki pri živalih in vivo

Pri parenteralnih odmerkih, ki so pri podganah povzročili jasne učinke spodbujanja budnosti, je solriamfetol zvišal individualne koncentracije dopamina v striatumu in koncentracije norepinefrina (noradrenalina) v prefrontalnem korteksu in ni kazal občutne vezave na dopaminski in norepinefrinski (noradrenalinski) prenašalec pri podganah v poskusu z avtoradiografijo.

Klinična učinkovitost in varnost

Narkolepsija

V študiji 1, 12-tedenski, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji z vzporednimi skupinami so ocenili učinkovitost solriamfetola pri odraslih bolnikih z narkolepsijo (s katapleksijo ali brez nje).

Za vstop v to študijo so bolniki ob izhodišču morali imeti prekomerno dnevno zaspanost (ocena 10 ali več po Epworthovem vprašalniku o dnevni zaspanosti [ESS - Epworth Sleepiness Scale]) in težave z ohranjanjem budnosti (povprečna latenca spanja manj kot 25 minut), dokumentirano s povprečjem prvih 4 testiranj s 40-minutnim testom ohranjanja budnosti (MWT - Maintenance of Wakefulness Test) ob izhodišču.

V študiji so bila merila učinkovitosti sprememba od izhodišča do 12 tedna pri: zmožnosti ohranjanja budnosti, merjeni s povprečno latenco spanja na testu MWT, prekomerni dnevni zaspanosti, merjeni z ESS, ter izboljšanju splošnega kliničnega stanja, ocenjenim z vprašalnikom Bolnikov splošni vtis o spremembi (PGIc - Patient Global Impression of Change). Vprašalnik ESS, ki ima 8 postavk in ga izpolni bolnik, je merilo verjetnosti nastopa spanja med običajnimi vsakodnevnimi aktivnostmi. Vprašalnik PGIc je 7-stopenjska lestvica z razponom od »zelo močno izboljšanje« do »zelo močno poslabšanje«, s katero ocenjujemo bolnikovo poročilo o spremembi njegovega kliničnega stanja.

Za bolnike z narkolepsijo sta bili značilni zmanjšana budnost in prekomerna dnevna zaspanost, skladno z rezultati povprečne latence spanja po MWT oziroma rezultati ESS ob izhodišču (preglednica 1). Večina bolnikov je že kdaj uporabljala psihostimulanse. Katapleksija je bila prisotna pri približno polovici vseh bolnikov; demografske in izhodiščne značilnosti bolnikov s katapleksijo in bolnikov brez nje so bile podobne.

V tej študiji so bili bolniki z narkolepsijo randomizirani za prejemanje 75 mg, 150 mg ali 300 mg solriamfetola (dvakratnik največjega priporočenega dnevnega odmerka) ali placebo enkrat na dan. V 12. tednu so bolniki, randomizirani za prejemanje odmerka 150 mg, kazali statistično značilna izboljšanja rezultatov MWT in ESS (primarna opazovana dogodka) ter PGIc (ključni sekundarni opazovani dogodek) v primerjavi s placebom. Bolniki, ki so bili randomizirani za prejemanje 75 mg, so kazali statistično značilna izboljšanja rezultatov ESS, ne pa tudi rezultatov MWT ali PGIc (preglednica 1). Ti učinki so bili odvisni od odmerka, opazili so jih v 1. tednu in so se ohranili do konca študije (slika 1). Na splošno so pri bolnikih z višjimi izhodiščnimi stopnjami zaspanosti pri enakih odmerkih opazili manjši učinek kot pri bolnikih z nižjimi izhodiščnimi stopnjami zaspanosti. V 12. tednu so bolniki, ki so bili randomizirani za prejemanje 150 mg solriamfetola, v primerjavi s placebom kazali trajna izboljšanja budnosti prek celotnega dne, ki so bila statistično značilna, in sicer v vsakem od 5 testiranj MWT, izvedenih v obdobju približno 9 ur po odmerjanju. Opazili so od odmerka odvisna izboljšanja zmožnosti opravljanja vsakodnevnih aktivnosti, izmerjena s kratko različico vprašalnika FOSQ-10 (Functional Outcomes of Sleep Questionnaire Short Version). Odmerki, večji od 150 mg na dan, nimajo v zadostni meri povečane učinkovitosti, da bi odtehtala neželene učinke, povezane z odmerkom.

Uporaba solriamfetola ni vplivala na nočno spanje, ocenjeno s polisomnografijo.

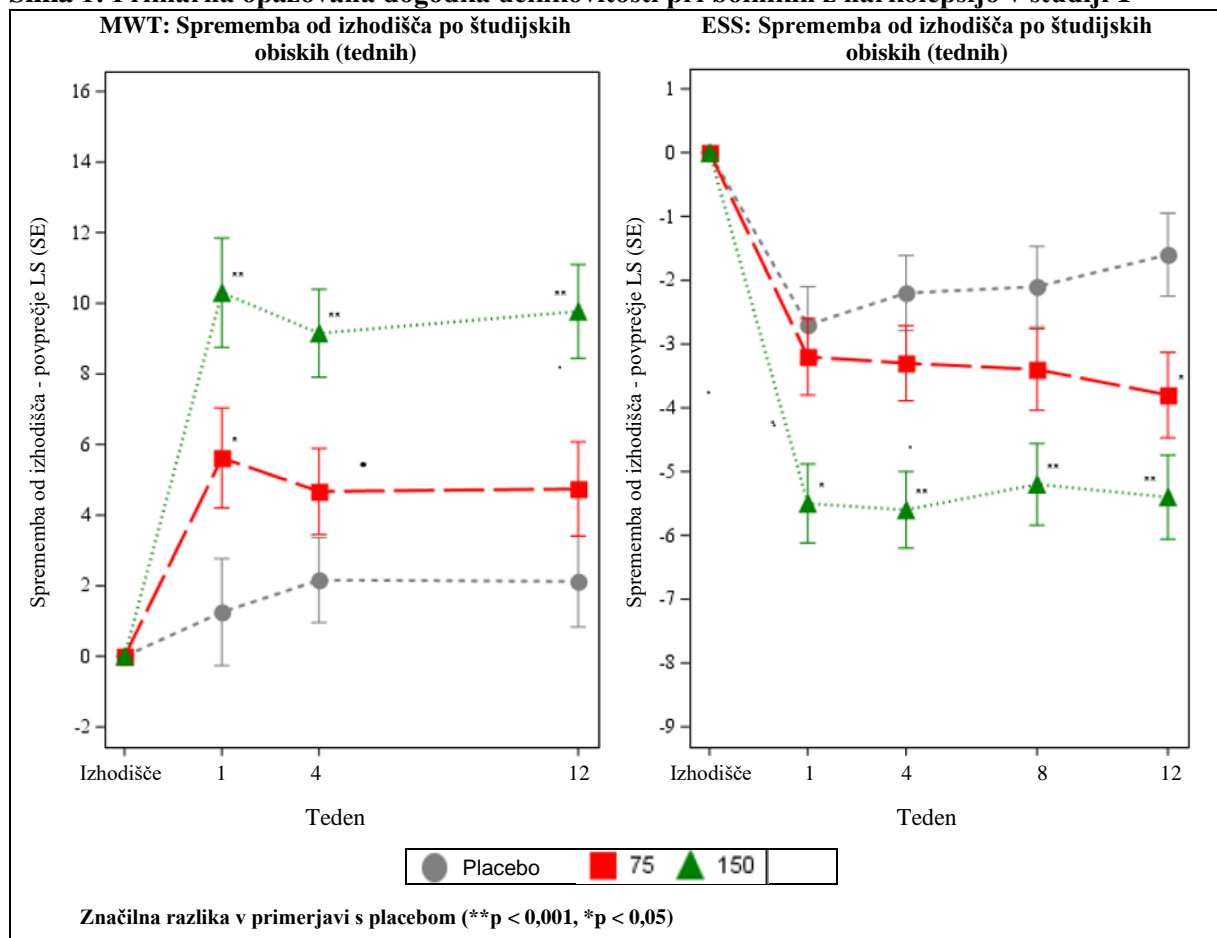
Preglednica 1. Pregled rezultatov učinkovitosti v 12. tednu pri bolnikih z narkolepsijo v študiji 1

	Skupine zdravljenja (N)	Povprečni izhodiščni rezultat (SD)	Povprečna sprememba od izhodišča	Razlika v primerjavi s placebom (95-% IZ)	Vrednost p
MWT (min.)	<i>Študija 1</i> Placebo (58)	6,15 (5,68)	<u>Povprečje LS (SE)</u> 2,12 (1,29)	-	-
	Zdravilo Sunosi 75 mg (59)	7,50 (5,39)	4,74 (1,34)	2,62 (-1,04; 6,28)	0,1595
	Zdravilo Sunosi 150 mg (55)	7,85 (5,74)	9,77 (1,33)	7,65 (3,99; 11,31)	< 0,0001
ESS	<i>Študija 1</i> Placebo (58)	17,3 (2,86)	<u>Povprečje LS (SE)</u> -1,6 (0,65)	-	-
	Zdravilo Sunosi 75 mg (59)	17,3 (3,53)	-3,8 (0,67)	-2,2 (-4,0; -0,3)	0,0211
	Zdravilo Sunosi 150 mg (55)	17,0 (3,55)	-5,4 (0,66)	-3,8 (-5,6; -2,0)	< 0,0001
		Odstotek bolnikov z izboljšanjem*		Odstotkovna razlika v primerjavi s placebom (95-% IZ)	vrednost p
PGIc	<i>Študija 1</i> Placebo (58)		39,7 %	-	-
	Zdravilo Sunosi 75 mg (59)		67,8 %	28,1 (10,8; 45,5)	0,0023†
	Zdravilo Sunosi 150 mg (55)		78,2 %	38,5 (21,9; 55,2)	< 0,0001

SD = standardna deviacija; SE = standardna napaka; Povprečje LS = povprečje po metodi najmanjših kvadratov; Razlika v primerjavi s placebom = povprečje najmanjših kvadratov razlike v spremembi od izhodišča med učinkovino in placebom. Rezultati MWT so izpeljani iz prvih 4 testiranj MWT, pozitivna sprememba od izhodišča pa predstavlja izboljšanje v dolžini latence spanja. Pri ESS negativna sprememba od izhodišča predstavlja izboljšanje pri prekomerni dnevni zaspanosti. *Odstotek bolnikov z izboljšanjem rezultata PGIc vključuje tiste, ki so poročali o zelo močnem, močnem in malenkostnem izboljšanju.

† nominalna vrednost p.

Slika 1: Primarna opazovana dogodka učinkovitosti pri bolnikih z narkolepsijo v študiji 1



OSA

V študiji 2, 12-tedenski, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji z vzporednimi skupinami so ocenili učinkovitost solriamfetola pri odraslih bolnikih z OSA. Primarna opazovana dogodka in ključni sekundarni opazovani dogodek pri tej študiji so bili enaki kot pri študiji 1. Študija 3 je bila 6-tedenska, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija z randomizirano odtegnitvijo, v kateri so proučevali učinkovitost solriamfetola pri odraslih bolnikih z OSA. Merila učinkovitosti v obdobju randomizirane odtegnitve so bila sprememba od začetka do konca obdobja randomizirane odtegnitve pri rezultatih MWT in ESS ter poslabšanje splošnega kliničnega stanja, ocenjenega s PGIC.

Za vstop v obe študiji so bolniki ob izhodišču morali imeti prekomerno dnevno zaspanost (rezultat ESS ≥ 10) in težave z ohranjanjem budnosti (povprečna latenca spanja < 30 minut, opredeljena s povprečjem prvih 4 testiranj MWT). Bolniki so bili primerni za vključitev v študijo, če: 1) so sočasno uporabljali primarno terapijo za OSA (na kateri koli ravni adherence), 2) so kdaj prej vsaj en mesec uporabljali primarno terapijo z vsaj eno dokumentirano prilagoditvijo terapije ali 3) so imeli kirurški poseg za poskus odprave osnovne obstrukcije. Bolnike so spodbujali, da ves čas študije ohranijo isto raven uporabe svoje trenutne primarne terapije za OSA. Bolnike so izključili le na osnovi njihove uporabe primarne terapije, če niso želeli poskusiti s primarno terapijo, kot so CPAP, oralni medicinski pripomoček ali kirurški poseg za odpravo osnovne obstrukcije.

V študiji 2 sta bili za bolnike z OSA značilni zmanjšana budnost in prekomerna dnevna zaspanost (EDS), skladno z rezultati povprečne latence spanja po MWT oziroma rezultati ESS ob izhodišču (preglednica 2). Približno 71 % bolnikov je bilo adherentnih (npr. ≥ 4 ure na noč ≥ 70 % vseh noči); demografske in izhodiščne značilnosti bolnikov so bile podobne ne glede na adherence primarni terapiji OSA. Ob izhodišču je primarno terapijo za OSA uporabljalo približno 73 % bolnikov; od teh je 92 % bolnikov uporabljalo pozitivni tlak v dihalnih poteh (PAP).

Bolniki so bili randomizirani za prejemanje 37,5 mg, 75 mg, 150 mg, 300 mg solriamfetola (dvakratnik največjega priporočenega dnevnega odmerka) ali placebo enkrat na dan. V 12. tednu so bolniki, randomizirani v kraka z odmerkom 75 mg in 150 mg, kazali statistično značilna izboljšanja rezultatov MWT in ESS (primarna opazovana dogodka) ter PGIC (ključni sekundarni opazovani dogodek) v primerjavi s placebom (preglednica 2). Bolniki, randomizirani za prejemanje 37,5 mg solriamfetola, so kazali statistično značilna izboljšanja na podlagi MWT in ESS. Te učinke so opazili v 1. tednu; ohranili so se do konca študije in bili so odvisni od odmerka (slika 2). V 12. tednu so bolniki, ki so bili randomizirani za prejemanje 75 mg in 150 mg zdravila Sunosi, v primerjavi s placebom kazali trajna izboljšanja budnosti prek celotnega dne, ki so bila statistično značilna, in sicer v vsakem od 5 testiranj MWT, izvedenih v obdobju približno 9 ur po odmerjanju. Opazili so od odmerka odvisna izboljšanja zmožnosti opravljanja vsakodnevnih aktivnosti, izmerjena s FOSQ-10. Odmerki, večji od 150 mg na dan, nimajo v zadostni meri povečane učinkovitosti, da bi odtehtala neželene učinke, povezane z odmerkom.

V študiji 2 uporaba solriamfetola ni vplivala na nočno spanje, ocenjeno s polisomnografijo. V 12-tedenskem obdobju študije v nobeni od skupin zdravljenja niso opazili klinično pomembnih sprememb pri uporabi primarne terapije za OSA s strani bolnikov. Adherenca/neadherenca primarni terapiji za OSA ni kazala na diferencialno učinkovitost.

V študiji 3 so bile izhodiščne demografske značilnosti in značilnosti bolezni podobne kot pri populaciji v študiji 2. Začetni odmerek je bil 75 mg enkrat na dan. Odmerek je bilo v intervalih najmanj 3 dni, skladno z učinkovitostjo in prenašanjem, mogoče titrirati na naslednjo velikost, torej 150 mg oziroma 300 mg. Bolniki so lahko odmerek titrirali tudi navzdol, torej na 75 mg oziroma 150 mg. V obdobju randomizirane odtegnitve, ki je sledilo 4-tedenskemu neslepljenemu obdobju zdravljenja, so bolniki, zdravljeni s solriamfetolom, ohranili izboljšanje, medtem ko so bolniki, ki so prejeli placebo, izkazali poslabšanje (povprečna razlika po metodi najmanjših kvadratov 11,2 minute pri MWT in -4,6 pri ESS; pri obeh je bila vrednost $p < 0,0001$). Manj bolnikov, zdravljenih s solriamfetolom, je na PGIC poročalo o poslabšanju (odstotkovna razlika -30 %; $p = 0,0005$).

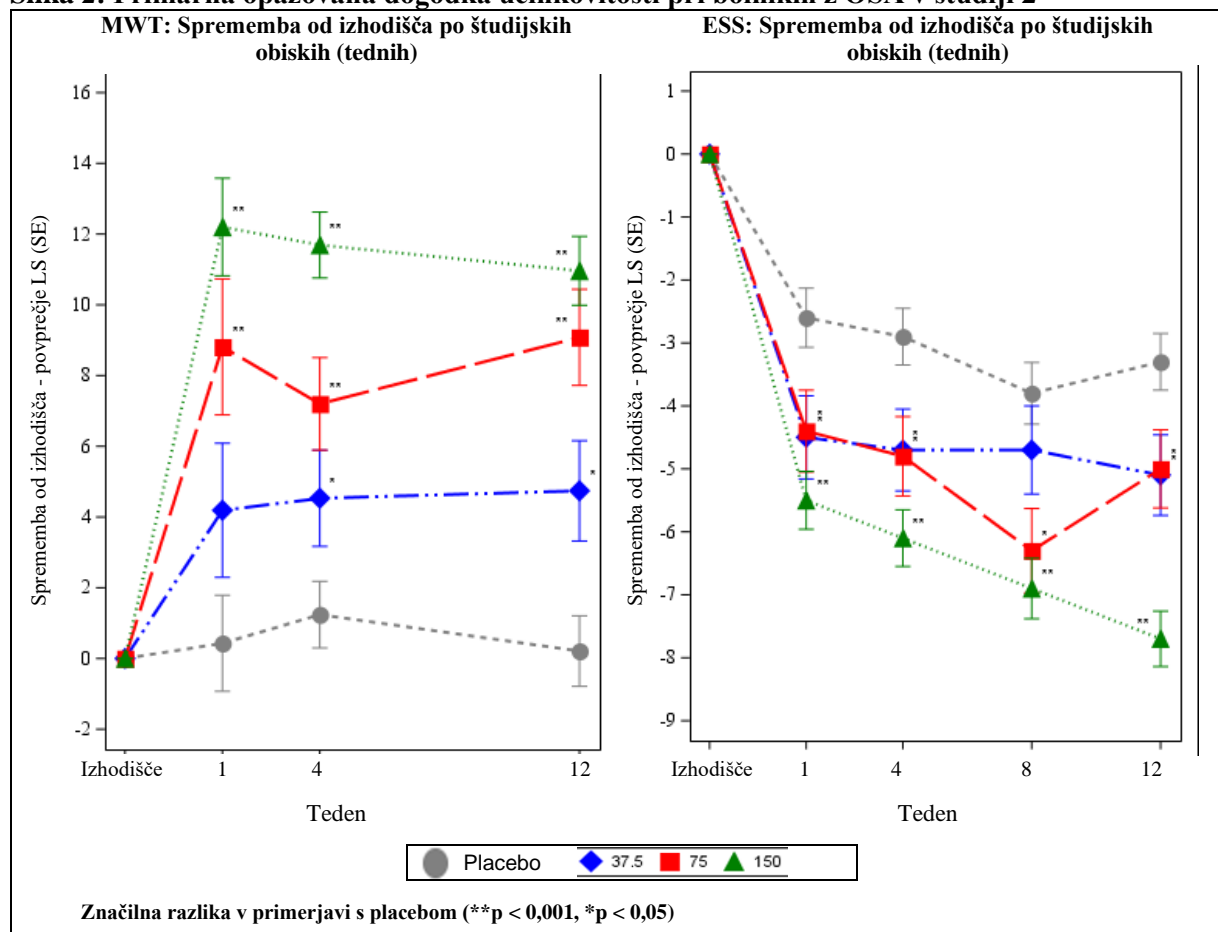
Preglednica 2. Pregled rezultatov učinkovitosti v 12. tednu pri bolnikih z OSA v študiji 2

	Skupina zdravljenja (N)	Povprečni izhodiščni rezultat (SD)	Povprečna sprememba od izhodišča	Razlika v primerjavi s placebom (95-% IZ)	Vrednost p
MWT (min.)	Placebo (114)	12,58 (7,14)	<u>Povprečje LS (SE)</u> 0,21 (1,0)	-	-
	Zdravilo Sunosi 37,5 mg (56)	13,6 (8,15)	4,74 (1,42)	4,53 (1,16; 7,90)	0,0086
	Zdravilo Sunosi 75 mg (58)	12,44 (6,91)	9,08 (1,36)	8,87 (5,59; 12,14)	< 0,0001
	Zdravilo 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>Povprečje LS (SE)</u> -3,3 (0,45)	-	-
	Zdravilo Sunosi 37,5 mg (56)	15,1 (3,53)	-5,1 (0,64)	-1,9 (-3,4; -0,3)	0,0161
	Zdravilo Sunosi 75 mg (58)	15,0 (3,51)	-5,0 (0,62)	-1,7 (-3,2; -0,2)	0,0233
	Zdravilo Sunosi 150 mg (116)	15,1 (3,37)	-7,7 (0,44)	-4,5 (-5,7; -3,2)	< 0,0001

		Odstotek bolnikov z izboljšanjem*	Odstotkovna razlika v primerjavi s placebom (95-% IZ)	vrednost p
PGIc	Placebo (114)	49,1 %	-	-
	Zdravilo Sunosi 37,5 mg (56)	55,4 %	6,2 (-9,69; 22,16)	0,4447
	Zdravilo Sunosi 75 mg (58)	72,4 %	23,3 (8,58; 38,01)	0,0035
	Zdravilo Sunosi 150 mg (116)	89,7 %	40,5 (29,81; 51,25)	< 0,0001

SD = standardna deviacija; SE = standardna napaka; Povprečje LS = povprečje po metodi najmanjših kvadratov; Razlika v primerjavi s placebom = povprečje najmanjših kvadratov razlike v spremembi od izhodišča med učinkovino in placebom. Rezultati MWT so izpeljani iz prvih 4 testiranj MWT, pozitivna sprememba od izhodišča pa predstavlja izboljšanje v dolžini latence spanja. Pri ESS negativna sprememba od izhodišča predstavlja izboljšanje pri prekomerni dnevni zaspanosti. *Odstotek bolnikov z izboljšanjem rezultata PGIc vključuje tiste, ki so poročali o zelo močnem, močnem in malenkostnem izboljšanju.

Slika 2: Primarna opazovana dogodka učinkovitosti pri bolnikih z OSA v študiji 2



Dolgoročna učinkovitost pri narkolepsiji in OSA

Študija 4 je bila študija dolgoročne učinkovitosti in varnosti v obdobju do enega leta zdravljenja s solriamfetolom, ki je vključevala 2-tedensko, s placebom nadzorovano obdobje randomizirane odtegnitve po vsaj 6 mesecih zdravljenja s solriamfetolom, pri odraslih bolnikih z narkolepsijo ali OSA, ki so zaključili prehodno preskušanje.

Merili učinkovitosti v obdobju randomizirane odtegnitve sta bili sprememba od začetka do konca obdobja randomizirane odtegnitve pri ESS ter poslabšanje splošnega kliničnega stanja, ocenjenega s PGIc. Uvedba in titracija odmerka sta bili enaki kot pri študiji 3.

V obdobju randomizirane odtegnitve, ki je sledilo vsaj 6-mesečnemu neslepljenemu obdobju zdravljenja, so bolniki, zdravljeni s solriamfetolom, ohranili izboljšanje, medtem ko so bolniki, ki so prejeli placebo, izkazali poslabšanje (povprečna razlika po metodi najmanjših kvadratov -3,7 pri ESS; vrednost $p < 0,0001$). Manj bolnikov, zdravljenih s solriamfetolom, je na PGIC poročalo o poslabšanju (odstotkovna razlika -36,2 %; $p < 0,0001$). Ti rezultati dokazujejo dolgoročno ohranjanje učinkovitosti pri nadaljevanju zdravljenja s solriamfetolom ter odpravo koristi zdravljenja po njegovi ukinitvi.

Pri bolnikih, ki so ob začetku študije uporabljali primarno terapijo za OSA, se njena uporaba v obdobju dolgoročne študije ni spremenila.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Sunosi za eno ali več podskupin pediatrične populacije starosti od 6 let do manj kot 18 let pri simptomatskem zdravljenju prekomerne dnevne zaspanosti pri narkolepsiji (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Peroralna biološka uporabnost solriamfetola je približno 95 %, največje plazemske koncentracije pa nastopijo z medianim časom t_{max} 2 uri (razpon od 1,25 ure do 3 ure) na tešče.

Zaužitje solriamfetola skupaj z obrokom z veliko maščobami je povzročilo minimalne spremembe C_{max} in AUC, pri t_{max} pa so opazili zakasnitev približno 1 uro. Rezultati kažejo, da se solriamfetol lahko jemlje neodvisno od hrane.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve solriamfetola je približno 198,7 l, kar kaže na obsežno porazdelitev v tkivih zunaj vaskularnega razdelka. Vezava na beljakovine v plazmi je bila v razponu od 13,3 % do 19,4 %, s plazemsko koncentracijo solriamfetola od 0,059 $\mu\text{g/ml}$ do 10,1 $\mu\text{g/ml}$ v človeški plazmi. Povprečno razmerje med koncentracijo v krvi in koncentracijo v plazmi je bilo v razponu od 1,16 do 1,29, kar kaže na majhno vezavo solriamfetola na krvne celice.

Biotransformacija

Solriamfetol se pri ljudeh minimalno presnavlja.

Interakcije

Z izjemo šibkega zaviranja CYP2D6 (IC_{50} 360 μM) solriamfetol v klinično relevantnih koncentracijah ni niti substrat niti zaviralec nobenega od glavnih encimov CYP in ne inducira encimov CYP1A2, 2B6, 3A4 ali UGT1A1. Zdi se, da solriamfetol ni substrat ali zaviralec membranskih prenašalcev P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 ali OAT3. Solriamfetol se primarno izloča v nespremenjeni obliki z urinom in je substrat z nizko afiniteto za več ledvičnih kationskih prenašalcev učinkovin, brez močne afinitete za katerega koli od posameznih testiranih prenašalcev (OCT2, MATE1, OCTN1 in OCTN2). Solriamfetol ni zaviralec ledvičnih prenašalcev OCT1, MATE2-K, OCTN1 ali OCTN2, je pa šibak zaviralec OCT2 (IC_{50} 146 μM) in MATE1 (IC_{50} 211 μM). Ti rezultati skupaj kažejo, da klinično relevantne FK interakcije med zdravili pri bolnikih, ki jemljejo solriamfetol, niso verjetne.

Izločanje

Navidezni povprečni razpolovni čas izločanja solriamfetola je 7,1 ure, navidezni celotni očistek pa je približno 19,5 l/h. Ledvični očistek solriamfetola je približno 18,2 l/h.

V študiji masnega ravnovesja pri ljudeh so približno 95 % odmerka odkrili v urinu v obliki nespremenjenega solriamfetola in 1 % ali manj odmerka v obliki minornega neaktivnega presnovka N-acetil solriamfetola. Ledvični očistek je predstavljal večino navideznega celotnega očistka in je približno za 3-krat presegal očistek kreatinina, kar kaže, da je aktivno tubularno izločanje matičnega zdravila verjetno glavna pot izločanja.

Linearnost/nelinearnost

Solriamfetol v kliničnem razponu odmerkov izkazuje linearno farmakokinetiko. Stanje dinamičnega ravnovesja se vzpostavi v 3 dneh in za aplikacijo 150 mg enkrat na dan se pričakuje, da bo povzročila minimalno kopičenje solriamfetola (1,06-kratnik izpostavljenosti po enkratnem odmerku).

Posebne populacije

Okvara ledvic

V primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic (eGFR \geq 90 ml/min/1,73 m²) je bila pri bolnikih z blago (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²), zmerno (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) oziroma hudo okvaro ledvic (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) AUC solriamfetola približno 1,5-krat, 2,3-krat oziroma 4,4-krat višja, t_{1/2} pa je bil 1,2-krat, 1,9-krat oziroma 3,9-krat daljši. Na splošno okvara ledvic ni vplivala na vrednosti povprečne C_{max} in medianega t_{max}.

V primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic (eGFR \geq 90 ml/min/1,73 m²) je bila pri bolnikih z ESRD brez hemodialize in bolnikih z ESRD na hemodializi AUC za solriamfetol približno 6,2 krat oziroma 4,6-krat večja, t_{1/2} pa vsaj 13-krat daljši. Pri bolnikih z ESRD se uporaba solriamfetola ne priporoča. Pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic se je v povprečju 21 % solriamfetola odstranilo s hemodializo.

Starost, spol, rasa

Analiza populacijske FK je pokazala, da intrinzične sospremenljivke starost, spol in rasa nimajo klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko solriamfetola.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij genotoksičnosti ter plodnosti pri moških in ženskah ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih z dnevno peroralno aplikacijo so izvedli na miših (trajanje 3 mesece, NOAEL 17 mg/kg/dan), podganah (trajanje 6 mesecev s 3-mesečnim obdobjem okrevanja, NOAEL niso ugotovili, LOAEL 29 mg/kg/dan) in psih (trajanje 12 mesecev s 3-mesečnim obdobjem okrevanja, NOAEL niso ugotovili, LOAEL 8 mg/kg/dan). Meje varnosti solriamfetola na podlagi AUC, izpeljane iz teh študij (na osnovi primerjave s klinično AUC na ravni največjega priporočenega odmerka pri človeku 150 mg/dan), so bile < 1 za miši (na podlagi NOAEL) in < 2 za podgane in pse (na podlagi LOAEL), večinoma zaradi pretirano izraženih farmakoloških učinkov solriamfetola na aktivnost srednjega živčnega sistema.

Dolgoročne študije kancerogenosti so izvedli na miših, ki so prejemale peroralne odmerke 20, 65 in 200 mg/kg/dan solriamfetola do 104 tedne, in na podganah, ki so prejemale peroralne odmerke 35, 80 in 200 mg/kg/dan solriamfetola do 101 teden. Solriamfetol ni povečal incidence odkritih neoplazem v analizah kancerogenosti skozi celotno življenjsko dobo. Meje varnosti na podlagi AUC pri velikem odmerku glede na največji priporočen odmerek pri človeku (MRHD - maximal recommended human dose, 150 mg/dan) so bile približno 7,8 pri miših in približno 20,7 pri podganah. V luči negativne genotoksičnosti in odsotnosti povečanja incidence tumorjev v obeh študijah karcinogenosti je mogoče sklepati, da solriamfetol ne predstavlja tveganja za kancerogenost pri človeku. V primerjavi s kontrolnimi skupinami je bila pri miših (samcih), ki so prejemale solriamfetol, stopnja preživetja zmanjšana, in sicer največ pri odmerku 65 mg/kg/dan (meja varnosti na podlagi AUC glede na MRHD približno 2,9), ne pa pri podganah, ki so prejemale solriamfetol.

Razvoj zarodka in plodu

Morebitne učinke na razvoj zarodka in plodu so proučili pri brejih podganah in kuncih. Embriofetalna toksičnost (povečana izguba po implantaciji pri podganah, povečana incidenca skeletnih sprememb, ki so vključevale nepravilno poravnavo grodnih segmentov pri podganah in kuncih, rotacijo zadnjih okončin in zvite kosti okončin pri podganah ter zmanjšano telesno maso plodu pri obeh živalskih vrstah) in situs inversus pri podganah sta bili izraženi le v prisotnosti toksičnosti za samico (zmanjšana telesna masa). Ni mogoče ugotoviti, ali je bila embriotoksičnost posledica toksičnosti za samico ali neposreden učinek solriamfetola. V študiji porazdelitve pri brejih podganah so ¹⁴C-solriamfetol zaznali v plodovni membrani (približno dvakrat večja koncentracija kot v krvi), placenti in celem plodu (približno podobna koncentracija kot v krvi), zato neposrednega toksičnega učinka na plod ni mogoče izključiti. Pri podganah so meje izpostavljenosti na ravni NOAEL za samico in razvoj zarodka/plodu nižje od izpostavljenosti pri človeku (0,6-0,7 na podlagi AUC) pri MRHD, pri kuncih pa so meje izpostavljenosti na ravni NOAEL za samico in razvoj zarodka/plodu < 6 (na podlagi mg/m² telesne površine).

Prenatalni in postnatalni razvoj

Pri podganah so ravni izpostavljenosti (AUC), višje od 0,6-kratnika do 0,7-kratnika izpostavljenosti pri človeku (AUC) pri MRHD, med brejostjo in laktacijo povzročile toksičnost za samico in neželene učinke na rast in razvoj mladičev. Pri ravneh izpostavljenosti (AUC), 8-krat do 12-krat višjih od izpostavljenosti pri človeku (AUC) pri MRHD, niso opazili dolgotrajnih učinkov na učenje in spomin, kazalniki parjenja in brejosti pa so bili znižani.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

hidroksipropilceluloza
magnezijev stearat

Filmska obloga

poli(vinilalkohol)
makrogol
smukec
titanov dioksid (E 171)
rumeni železov oksid (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta
Plastenke po prvem odprtju: 120 dni.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omoti: Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Plastenke: Po odprtju uporabite v 4 mesecih. Vsebnik shranjujte tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC/PCTFE/aluminija.
Pakiranja s po 7, 28 ali 56 filmsko obloženimi tabletami.

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) z zaporko iz polipropilena (PP), varno za otroke, z integriranim sredstvom za sušenje s silicijevim oksidom. Ena plastenka vsebuje 30 ali 100 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/19/1408/001
EU/1/19/1408/002
EU/1/19/1408/003
EU/1/19/1408/004
EU/1/19/1408/005
EU/1/19/1408/006
EU/1/19/1408/007
EU/1/19/1408/008
EU/1/19/1408/009
EU/1/19/1408/010

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

16. januar 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21. avgust 2020

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.