

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sunosi 75 mg filmovertrukne tabletter
Sunosi 150 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Sunosi 75 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder solriamfetolhydrochlorid svarende til 75 mg solriamfetol.

Sunosi 150 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder solriamfetolhydrochlorid svarende til 150 mg solriamfetol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet)

Sunosi 75 mg filmovertrukne tabletter

Gul til mørkegul, aflang tablet, 7,6 mm x 4,4 mm, med ”75” præget på den ene side og med en delekærv på den modsatte side.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

Sunosi 150 mg filmovertrukne tabletter

Gul, aflang tablet, 9,5 mm x 5,6 mm, præget med ”150” på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Sunosi er indiceret til at forbedre vågenhed og reducere en overdreven søvnighed i løbet af dagen hos voksne patienter med narkolepsi (med eller uden katapleksi).

Sunosi er indiceret til at forbedre vågenhed og reducere en overdreven søvnighed i løbet af dagen (*excessive daytime sleepiness*, EDS) hos voksne patienter med obstruktiv søvnapnø (OSA), hvor deres EDS ikke er tilfredsstillende behandlet med primær OSA-behandling, såsom kontinuerligt positivt luftvejstryk (*continuous positive airway pressure*, CPAP).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal påbegyndes af en sundhedsperson med erfaring i at behandle narkolepsi eller OSA.

Sunosi er ikke en behandling af den underliggende luftvejsobstruktion hos patienter med OSA. Primær OSA-behandling skal opretholdes hos disse patienter.

Blodtrykket og hjertefrekvensen skal vurderes, før behandlingen med solriamfetol påbegyndes, og overvåges periodisk i løbet af behandlingen, især efter en dosisforhøjelse. Præeksisterende hypertension skal kontrolleres, før behandling med solriamfetol påbegyndes, og der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med en større risiko for store uønskede kardiovaskulære hændelser (*major adverse cardiovascular event*, MACE), især patienter med præeksisterende hypertension, patienter med kendt kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sygdom og ældre patienter.

Behovet for fortsat behandling med solriamfetol skal vurderes periodisk. Hvis en patient oplever stigninger i blodtrykket eller hjertefrekvensen, der ikke kan behandles med en dosisreduktion af solriamfetol eller anden passende medicinsk intervention, skal det overvejes at seponere solriamfetol. Der bør udvises forsigtighed ved brug af andre lægemidler, der forhøjer blodtrykket og hjertefrekvensen (se pkt. 4.5).

Dosering

Narkolepsi

Den anbefalede startdosis er 75 mg én gang dagligt ved opvågning. Hvis det er klinisk indiceret til patienter med sværere grader af søvnighed, kan der overvejes en startdosis på 150 mg. Afhængig af det kliniske respons kan dosis titreres til et højere niveau ved at fordoble dosis med intervaller på mindst 3 dage til en anbefalet maksimal daglig dosis på 150 mg én gang dagligt.

OSA

Den anbefalede startdosis er 37,5 mg én gang dagligt ved opvågning. Afhængig af det kliniske respons kan dosis titreres til et højere niveau ved at fordoble dosis med intervaller på mindst 3 dage med en anbefalet maksimal daglig dosis på 150 mg én gang dagligt.

Sunosi kan tages sammen med eller uden mad.

Det bør undgås at tage Sunosi mindre end 9 timer før sengetid, da det kan påvirke nattesøvnen.

Langvarig anvendelse

Behovet for fortsat behandling og den passende dosis skal vurderes periodisk ved langvarig behandling hos patienter, der får ordineret solriamfetol.

Specielle populationer

Ældre (> 65 år)

Der foreligger begrænsede data fra ældre patienter. Anvendelse af lavere doser og nøje overvågning bør overvejes i denne population (se pkt. 4.4). Solriamfetol elimineres primært af nyrerne, og da ældre patienter har en større sandsynlighed for at have nedsat nyrefunktion, kan det være nødvendigt at justere dosis på basis af kreatininclearance hos disse patienter.

Nedsat nyrefunktion

Let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance på 60-89 ml/min): En dosisjustering er ikke nødvendig.

Moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance på 30-59 ml/min): Den anbefalede startdosis er 37,5 mg én gang dagligt. Dosis kan forhøjes til maks. 75 mg én gang dagligt efter 5 dage.

Svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance på 15-29 ml/min): Den anbefalede dosis er 37,5 mg én gang dagligt.

Nyresygdom i slutstadiet (kreatininclearance < 15 ml/min): Solriamfetol bør ikke anvendes til patienter med nyresygdom i slutstadiet.

Pædiatrisk population

Sunosis sikkerhed og virkning hos børn og unge (< 18 år) er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Sunosi er til oral anvendelse.

Administration af en 37,5 mg dosis kan opnås ved at halvere en 75 mg tablet med delekærven.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Myokardieinfarkt inden for det seneste år, ustabil angina pectoris, ukontrolleret hypertension, alvorlige hjertearytmier og andre alvorlige hjerteproblemer.
- Samtidig anvendelse af monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) eller inden for 14 dage, efter at behandling med MAO-hæmmer er blevet seponeret (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Psykiske symptomer

Solriamfetol er ikke blevet evalueret hos patienter med tidligere eller samtidig psykose eller bipolære sygdomme. Der bør udvises forsigtighed, når disse patienter behandles, på grund af psykiske bivirkninger, der muligvis kan forværre symptomerne (f.eks. maniske episoder) af præeksisterende psykiske sygdomme.

Patienter, der behandles med solriamfetol, bør overvåges nøje for bivirkninger, såsom angst, insomni og irritabilitet. Disse bivirkninger er blevet almindeligt observeret ved behandlingsstart, men tendensen var, at de gik væk ved fortsat behandling. Hvis disse symptomer varer ved eller forværres, skal en dosisreduktion eller seponering overvejes.

Blodtryk og hjertefrekvens

Analyser af data fra kliniske studier viste, at behandling med solriamfetol forhøjer det systoliske blodtryk, det diastoliske blodtryk og hjertefrekvensen på en dosisafhængig måde.

Epidemiologiske data viser, at kroniske stigninger i blodtrykket øger risikoen for større uønskede kardiovaskulære hændelser (*major adverse cardiovascular event*, MACE), herunder slagtilfælde, hjerteanfald og kardiovaskulær død. Størrelsen af stigningen i den absolutte risiko afhænger af stigningen i blodtrykket og den underliggende risiko for MACE i den behandlede population. Mange patienter med narkolepsi og OSA har flere risikofaktorer for MACE, herunder hypertension, diabetes, hyperlipidæmi og højt legemsmasseindeks (*body mass index*, BMI).

Anvendelse er kontraindiceret hos patienter med ustabil kardiovaskulær sygdom, alvorlige hjertearytmier og andre alvorlige hjerteproblemer (se pkt. 4.3).

Patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion kan have en større risiko for stigninger i blodtrykket og hjertefrekvensen som følge af den forlængede halveringstid af solriamfetol.

Misbrug

Sunosi er blevet vurderet i et studie af misbrugspotentiale hos mennesker, som viste et lavt misbrugspotentiale. Resultaterne fra dette kliniske studie viste, at solriamfetol frembragte Drug Liking-scorer over placebo, men generelt svarende til eller lavere end phentermin (et svagt stimulerende middel). Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter med tidligere misbrug

af stimulantia (f.eks. methylphenidat, amfetamin) eller alkohol, og disse patienter bør overvåges for tegn på forkeret brug eller misbrug af solriamfetol.

Snærvinklet glaukom

Der kan forekomme mydriasis hos patienter, der tager solriamfetol. Der rådes til forsigtighed hos patienter med et øget okulært tryk eller med risiko for snærvinklet glaukom.

Kvinder i den fertile alder eller deres partnere

Kvinder i den fertile alder eller deres mandlige partnere skal anvende sikker kontraception, mens de tager solriamfetol (se pkt. 4.6).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier (se pkt. 5.2).

Solriamfetol må ikke administreres samtidig med MAO-hæmmere eller inden for 14 dage efter seponering af behandling med MAO-hæmmere, da det kan forhøje risikoen for en hypertensiv reaktion (se pkt. 4.3).

Der bør udvises forsigtighed ved samtidig anvendelse af lægemidler, der forhøjer blodtrykket og hjertefrekvensen (se pkt. 4.4).

Lægemidler, der øger niveauet af dopamin eller binder direkte til dopaminreceptorer, kan føre til farmakodynamiske interaktioner med solriamfetol. Der bør udvises forsigtighed ved samtidig anvendelse af sådanne lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af solriamfetol til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Sunosi bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Det er ukendt, om solriamfetol udskilles i human mælk. Dyrestudier har vist, at solriamfetol udskilles i mælken. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med Sunosi skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Virkingen af solriamfetol hos mennesker er ukendt. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der forventes en mindre påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj hos patienter, der får stabile doser af solriamfetol. Der kan opstå svimmelhed og koncentrationsbesvær efter administration af solriamfetol (se pkt. 4.8).

Patienter med overdreven søvnighed, som tager solriamfetol, skal informeres om, at deres vågenhedsniveau muligvis ikke vender tilbage til normalen. Patienter med overdreven søvnighed i

løbet af dagen, herunder patienter, der tager solriamfetol, skal have deres niveau af søvnighed revurderet hyppigt, og hvis relevant frarådes at føre motorkøretøj eller udføre andre potentielt farlige aktiviteter, især i begyndelsen af behandlingen, eller når dosis ændres.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

De hyppigst rapporterede bivirkninger var hovedpine (11,1 %), kvalme (6,6 %) og nedsat appetit (6,8 %).

Tabel over bivirkninger

Hyppigheden af bivirkningerne er defineret ved hjælp af den følgende hyppighedskonvention fra MedDRA:

meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighed
Metabolisme og ernæring	Nedsat appetit	Almindelig
Psykiske forstyrrelser	Angst	Almindelig
	Insomni	Almindelig
	Irritabilitet	Almindelig
	Bruksisme	Almindelig
	Ophidselse	Ikke almindelig
	Rastløshed	Ikke almindelig
Nervesystemet	Hovedpine	Meget almindelig
	Svimmelhed	Almindelig
	Opmærksomhedsforstyrrelse	Ikke almindelig
	Tremor	Ikke almindelig
Hjerte	Palpitationer	Almindelig
	Takykardi	Ikke almindelig
Vaskulære sygdomme	Hypertension	Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Hoste	Almindelig
	Dyspnø	Ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen	Kvalme	Almindelig
	Diarré	Almindelig
	Mundtørhed	Almindelig
	Mavesmerter	Almindelig
	Forstoppelse	Almindelig
	Opkastning	Almindelig
Hud og subkutane væv	Hyperhidrose	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Skælvende følelse	Almindelig
	Brystgener	Almindelig
	Brystsmerter	Ikke almindelig
	Tørst	Ikke almindelig
Undersøgelser	Forhøjet hjertefrekvens	Ikke almindelig
	Forhøjet blodtryk	Almindelig
	Vægtreduktion	Ikke almindelig

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Behandlingsindledning

Størstedelen af de hyppigst rapporterede bivirkninger opstod inden for de første 2 uger efter behandlingen blev påbegyndt, og de forsvandt for de fleste patienter med en medianvarighed på under 2 uger.

Dosisafhængige bivirkninger

I de 12-ugers kliniske studier, der sammenlignede doser på 37,5 mg, 75 mg og 150 mg/dag af solriamfetol med placebo, var de følgende bivirkninger dosisrelaterede: hovedpine, kvalme, nedsat appetit, angst, diarré og mundtørhed. Dosisammenhængen var generelt sammenligneligt hos patienter med OSA og narkolepsi. Visse hændelser, såsom angst, insomni, irritabilitet og ophidselse, blev hyppigt observeret ved behandlingsstart, men havde en tendens til at forsvinde ved fortsat behandling. Hvis disse symptomer varer ved eller forværres, skal en dosisreduktion eller seponering overvejes (se pkt. 4.4).

Seponering af behandlingen

I de 12-ugers placebokontrollerede kliniske studier seponerede 11 ud af 396 patienter (3 %), som fik solriamfetol, behandlingen som følge af en bivirkning sammenlignet med 1 ud af 226 patienter (< 1 %), som fik placebo. De bivirkninger, der førte til seponering og opstod hos flere end 1 patient behandlet med solriamfetol og med en større hyppighed end placebo, var angst, palpitationer og rastløshed, som alle opstod med en hyppighed på under 1 %.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der har ikke været rapporter om overdosering med solriamfetol i de kliniske studier.

Hos raske frivillige var der én bivirkning med let tardiv dyskinesi og én bivirkning med moderat akatisi, der opstod ved en supratherapeutisk dosis på 900 mg. Symptomerne forsvandt efter seponering af behandlingen.

Der findes ingen specifik antidot. I tilfælde af en utilsigtet overdosering skal der gives symptomatisk og støttende medicinsk behandling, og patienterne bør overvåges nøje alt efter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: psykoanaleptika, centralt virkende sympatomimetika, ATC-kode: N06BA14

Virkningsmekanisme

Mekanismen/mekanismene, hvorved solriamfetol forbedrer vågenhed hos patienter med overdreven søvnighed i løbet af dagen forbundet med narkolepsi eller obstruktiv søvnapnø, er ikke helt karakteriseret. Virkningen kunne imidlertid være medieret via solriamfetols aktivitet som en dopamin- og noradrenalin-genoptagshæmmer (*dopamine and norepinephrine reuptake inhibitor*, DNRI).

Farmakodynamisk virkning

In vitro-data

I eksperimenter med radioligand-binding med celler, der udtrykte klonede humane receptorer/transportere, viste solriamfetol affinitet til dopamin- (replikat- $K_i=6,3$ og $14,2 \mu\text{M}$) og noradrenalin-transporteren (replikat- $K_i=3,7$ og $> 10 \mu\text{M}$), men ingen betydelig affinitet til serotonin-transporteren. Solriamfetol hæmmede genoptagelsen af dopamin (replikat- $\text{IC}_{50}=2,9$ og $6,4 \mu\text{M}$) og noradrenalin ($\text{IC}_{50}=4,4 \mu\text{M}$), men ikke genoptagelsen af serotonin af disse celler.

In vivo-data fra dyr

Ved parenterale doser, der førte til tydelige vågenhedsfremmende virkninger hos rotter, forhøjede solriamfetol individuelle dopaminniveauer i striatum og noradrenalin-niveauer i den præfrontale cortex, mens der ikke blev vist nogen betydelig binding til dopamin- og noradrenalintransportere i et autoradiografi-eksperiment.

Klinisk virkning og sikkerhed

Narkolepsi

Studie 1, et 12-ugers, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie med parallelle grupper, evaluerede virkningen af solriamfetol hos voksne patienter med narkolepsi (med eller uden katapleksi).

Patienterne skulle for at kunne indgå i dette studie have overdreven søvnighed i løbet af dagen (en Epworth Sleepiness Scale [ESS]-score over eller lig med 10) og problemer med at holde sig vågne (gennemsnitlig søvnlatens mindre end eller lig med 25 minutter dokumenteret ved gennemsnittet af de første 4 undersøgelser af vågenheden (Maintenance of Wakefulness Test, MWT) i 40 minutter ved *baseline*).

Virkingen blev målt ved ændringen fra *baseline* til uge 12 for: evnen til at holde sig vågen målt ved gennemsnitlig søvnlatens ved MWT, overdreven søvnighed i løbet af dagen målt ved ESS og en forbedring i den overordnede kliniske tilstand vurderet ud fra Patient Global Impression of Change (PGIc)-skalaen. ESS er en patientrapporteret måling med 8 dele af sandsynligheden for at falde i søvn under sædvanlige daglige aktiviteter. PGIc er en 7-punktsskala fra ”rigtig stor forbedring” til ”rigtig stor forværring”, som vurderer patientens indberettede ændring af den kliniske tilstand.

Patienter med narkolepsi blev karakteriseret ved nedsat vågenhed og overdreven søvnighed i løbet af dagen som indikeret af hhv. *baseline* MWT gennemsnitlig søvnlatens og ESS-scorer (tabel 1). De fleste patienter havde tidligere brugt psykostimulantia. Katapleksi var til stede hos ca. halvdelen af alle patienterne. Demografi og *baseline*-karakteristika var sammenlignelige mellem patienter hhv. med og uden katapleksi.

I dette studie blev patienter med narkolepsi randomiseret til at få solriamfetol 75 mg, 150 mg eller 300 mg (2 gange den maksimale anbefalede daglige dosis) eller placebo én gang dagligt. Ved uge 12 viste patienterne, der var randomiseret til dosen 150 mg, statistisk signifikante forbedringer af MWT og ESS (co-primære endepunkter) samt af PGIc (vigtigste sekundære endepunkt) sammenlignet med placebo. Patienter randomiseret til at få 75 mg viste statistisk signifikant forbedring af ESS, men ikke af MWT eller PGIc (tabel 1). Disse virkninger var dosisafhængige, de blev observeret ved uge 1 og opretholdt i løbet af hele studiet (figur 1). Generelt blev der observeret en mindre kraftig virkning ved de samme doser hos patienter med sværere grader af søvnighed ved *baseline* i forhold til patienter med mindre svære grader. Ved uge 12 udviste patienter, som blev randomiseret til at få 150 mg solriamfetol, vedvarende forbedringer i vågenhed i løbet af dagen, som var statistiske signifikante i forhold til placebo for hver af de 5 MWT-undersøgelser, som strakte sig over ca. 9 timer efter doseringen. Dosisafhængige forbedringer i evnen til at udføre daglige aktiviteter blev observeret målt ved den korte version af spørgeskemaet for funktionelle udfald af søvn (functional outcomes of sleep questionnaire short version, FOSQ-10). Doseringer over 150 mg dagligt medfører ikke en tilstrækkeligt øget effekt til at opveje dosisrelaterede bivirkninger.

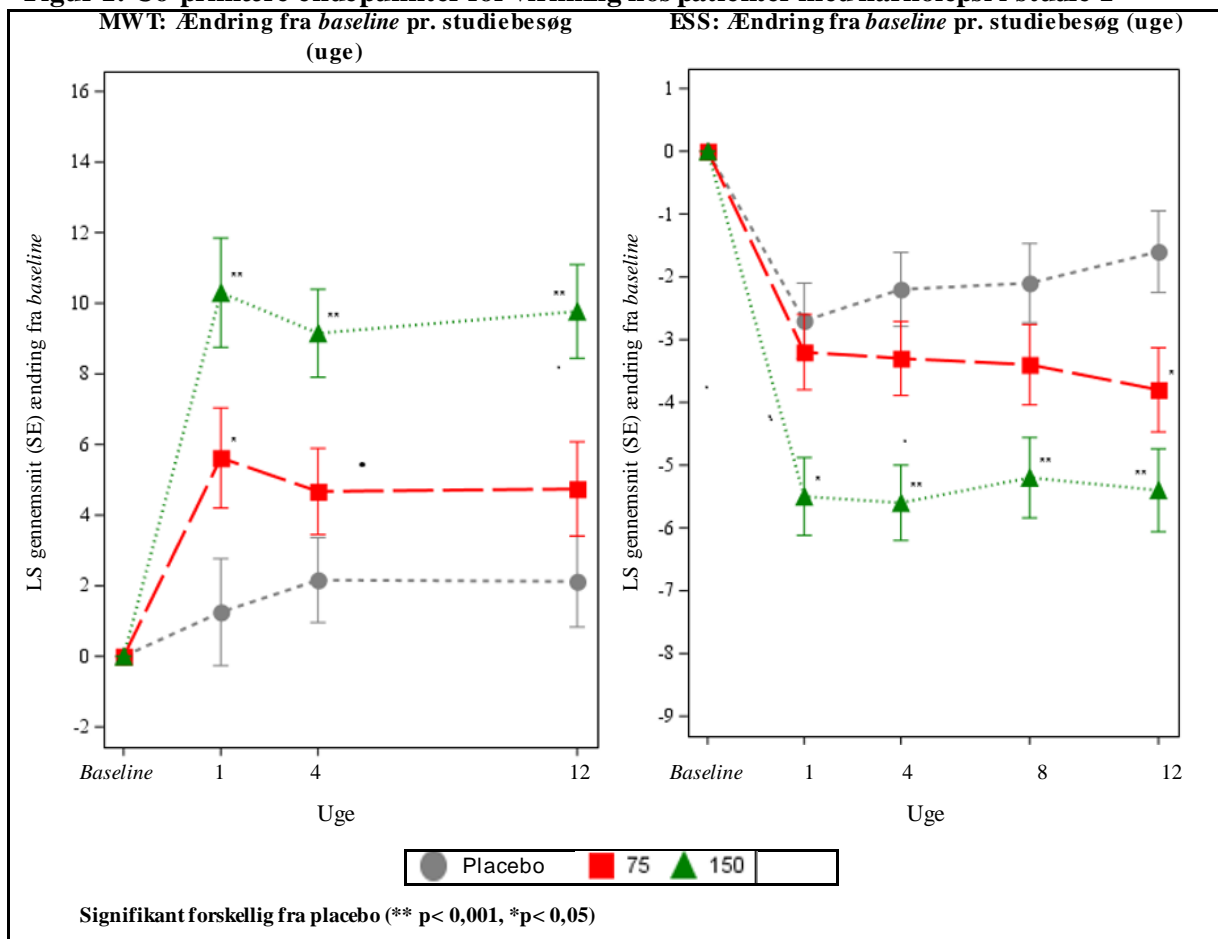
Nattesøvnen målt ved polysomnografi var ikke påvirket af anvendelsen af solriamfetol.

Tabel 1. Oversigt over resultater for virkning ved uge 12 hos patienter med narkolepsi i studie 1

	Behandlingsgrupper (N)	Gennemsnitlig score ved baseline (SD)	Gennemsnitlig ændring fra baseline	Forskel fra placebo (95 % CI)	P-værdi
MWT (min)	<i>Studie 1</i>		<u>LS gennemsnit (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>Studie 1</i>		<u>LS gennemsnit (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
		Procent patienter med forbedring*		Procent forskel fra placebo (95 % CI)	P-værdi
PGIc	<i>Studie 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 = Standardafvigelse, SE = Standardfej, LS gennemsnit = Mindste kvadraters gennemsnit, Forskel fra placebo = LS gennemsnitlig forskel for ændring fra *baseline* mellem aktivt lægemiddel og placebo. MWT-resultaterne er afledt fra de første 4 studier af MWT, og en positiv ændring fra *baseline* udgør en forbedring i søvnløstid. For ESS udgør en negativ ændring fra *baseline* en forbedring i overdreven søvnighed i løbet af dagen. *Procentdelen af patienter med forbedret PGIc omfattede dem, som oplevede en rigtig stor, stor og minimal forbedring, [†]Nominal p-værdi.

Figur 1: Co-primære endepunkter for virkning hos patienter med narkolepsi i studie 1



OSA

Studie 2, et 12-ugers randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie med parallelle grupper, evaluerede virkningen af solriamfetol hos voksne patienter med OSA. De co-primære og vigtigste sekundære endepunkter i dette studie var identiske med dem i studie 1. Studie 3 var et 6-ugers, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie med randomiseret seponering, der undersøgte solriamfetols virkning hos voksne patienter med OSA. Målingerne af virkning i perioden med randomiseret seponering var ændringen fra begyndelsen til slutningen af perioden med randomiseret seponering for MWT, ESS og forværring af den overordnede kliniske tilstand vurderet ved PGIC.

For at indgå i begge studier skulle patienterne lide af overdreven søvnighed i løbet af dagen (ESS-score ≥ 10) og problemer med at opretholde vågenhed (gennemsnitlig søvnløst < 30 minutter dokumenteret ved gennemsnittet af de første 4 undersøgelser af MWT) ved *baseline*. Patienterne var egnede, hvis de: 1) aktuelt brugte en primær OSA-behandling (uanset overholdelsesniveau), 2) tidligere havde brugt en primær behandling i mindst én måned med mindst én dokumenteret behandlingsjustering eller 3) havde gennemgået kirurgisk intervention i et forsøg på at behandle den underliggende obstruktion. Patienterne blev opfordret til at blive på deres aktuelle primære OSA-behandling på samme niveau i løbet af hele studiet. Patienter blev kun ekskluderet på basis af deres brug af primær behandling, hvis de havde nægtet at prøve en primær behandling, såsom CPAP, oralt udstyr, eller en kirurgisk intervention til at behandle deres underliggende obstruktion.

I studie 2 blev patienter med OSA karakteriseret ved deres nedsatte vågenhed og overdrevne søvnighed i løbet af dagen (EDS) som indiceret ved hhv. *baseline* MWT gennemsnitlig søvnløst og ESS-scoring (tabel 2). Ca. 71 % af patienterne overholdt behandlingen (f.eks. ≥ 4 timer pr. nat i ≥ 70 % af nätterne). Demografi og *baseline* karakteristika var sammenlignelige mellem patienterne, uanset overholdelsen af primær OSA-behandling. Ved *baseline* blev primær OSA-behandling anvendt af ca. 73 % af patienterne. Ud af disse patienter brugte 92 % af patienterne positivt luftvejstryk (PAP).

Patienterne blev randomiseret til at få solriamfetol 37,5 mg, 75 mg, 150 mg, 300 mg (2 gange den maksimale anbefalede daglige dosis) eller placebo én gang dagligt. Ved uge 12 viste patienterne, der var randomiseret til dosisarmene med 75 mg og 150 mg, statistisk signifikante forbedringer af MWT og ESS (co-primære endepunkter) samt af PGIC (vigtigste sekundære endepunkt) sammenlignet med placebo (tabel 2). Patienter randomiseret til 37,5 mg solriamfetol viste statistisk signifikante forbedringer baseret på MWT og ESS. Disse virkninger blev observeret ved uge 1, blev opretholdt i løbet af hele studiet og var dosisafhængige (figur 2). Ved uge 12 udviste patienter, som blev randomiseret til at få 75 mg og 150 mg Sunosi, vedvarende forbedringer i vågenhed i løbet af dagen, som var statistisk signifikante i forhold til placebo for hver af de 5 MWT-undersøgelser, som spændte over ca. 9 timer efter doseringen. Dosisafhængige forbedringer i evnen til at udføre daglige aktiviteter blev observeret målt ved hjælp af FOSQ-10. Doseringer over 150 mg dagligt medfører ikke en tilstrækkeligt øget effekt til at opveje dosisrelaterede bivirkninger.

Nattesøvnen målt med polysomnografi var ikke påvirket af at bruge solriamfetol i studie 2. Der blev ikke observeret nogen klinisk meningsfyldte ændringer i patienterne brug af primær OSA-behandling i løbet af studieperioden på 12 uger i nogen af behandlingsgrupperne. Overholdelse/manglende overholdelse af primær OSA-behandling gav ikke evidens for forskel i virkning.

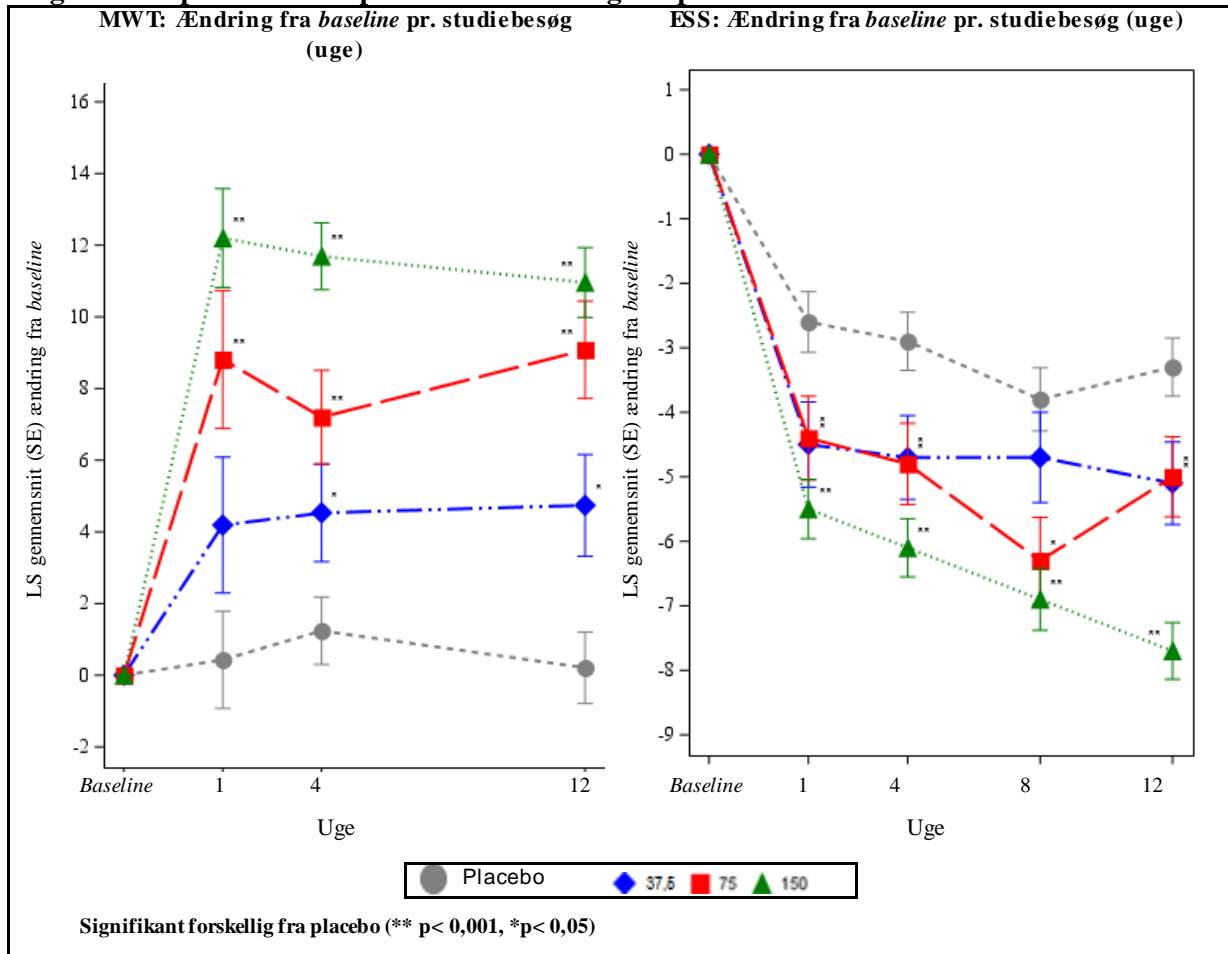
I studie 3 var demografi og sygdomskaraktistika ved *baseline* sammenlignelige med studiepopulationen i studie 2. Dosis blev påbegyndt med 75 mg én gang dagligt og kunne optrappes med ét dosisniveau i intervaller, der ikke var kortere end hver 3. dag, i henhold til virkning og tolerabilitet til 150 mg eller 300 mg. Patienterne kunne også nedtrappes til 75 mg eller 150 mg. Forbedringen hos patienterne behandlet med solriamfetol varede ved, hvorimod placebobehandlede patienter udviste forværring (LS gennemsnit forskel på 11,2 minutter for MWT og -4,6 for ESS; begge $p < 0,0001$) i løbet af den randomiserede seponeringsperiode efter 4 ugers åben behandling. Færre patienter behandlet med solriamfetol rapporterede en forværring af PGIC (procentvis forskel på -30 %; $p=0,0005$).

Tabel 2. Oversigt over resultater for virkning ved uge 12 hos patienter med OSA i studie 2

	Behandlingsgruppe (N)	Gennemsnitlig score ved <i>baseline</i> (SD)	Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i>	Forskel fra placebo (95 % CI)	P-værdi
MWT (min)	Placebo (114)	12,58 (7,14)	<u>LS gennemsnit (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>LS gennemsnit (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
	Sunosi 150 mg (116)	15,1 (3,37)	-7,7 (0,44)	-4,5 (-5,7; -3,2)	< 0,0001
		Procent patienter med forbedring*	Procent forskel fra placebo (95 % CI)	P-værdi	
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 = Standardafvigelse, SE = Standardfej, LS gennemsnit = Mindste kvadraters gennemsnit, Forskel fra placebo = LS gennemsnitlig forskel for ændring fra *baseline* mellem aktivt lægemiddel og placebo. MWT-resultaterne er afledt fra de første 4 undersøgelser af MWT, og en positiv ændring fra *baseline* udgør en forbedring i søvnlatensid. For ESS udgør en negativ ændring fra *baseline* en forbedring i overdreven søvnighed i løbet af dagen. *Procentdelen af patienter med forbedret PGIC omfattede dem, som rapporterede en rigtig stor, stor og minimal forbedring, †Nominal p-værdi.

Figur 2: Co-primære endepunkter for virkning hos patienter med OSA i studie 2



Langvarig virkning ved narkolepsi og OSA

Studie 4 var et langvarigt studie af sikkerheden og opretholdelse af virkningen ved op til et års behandling med solriamfetol, herunder en 2-ugers placebokontrolleret periode med randomiseret seponering efter mindste 6 måneders behandling med solriamfetol, hos voksne patienter med narkolepsi eller OSA, som havde gennemført et tidligere studie.

Målingerne af virkning i perioden med randomiseret seponering var ændringen fra begyndelsen til slutningen af perioden med randomiseret seponering for ESS og forværring af den overordnede kliniske tilstand vurderet ved hjælp af PGIC. Doseringsstart og -titrering var identisk med studie 3.

Forbedringen hos patienterne behandlet med solriamfetol varede ved, hvorimod placebobehandlede patienter udviste forværring (LS gennemsnit forskel på -3,7 for ESS; $p < 0,0001$) i løbet af den randomiserede seponeringsperiode efter mindst 6 måneders åben behandling. Færre patienter behandlet med solriamfetol rapporterede en forværring på PGIC (procentvis forskel på -36,2 %; $p < 0,0001$). Disse resultater viser en langvarig opretholdelse af virkningen med fortsat solriamfetolbehandling og en revertering af behandlingsfordelen, når behandlingen seponeres.

For patienter, der brugte en primær OSA-behandling ved starten af studiet, forblev den primære OSA-behandling uændret i løbet af det langvarige studie.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Sunosi i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population fra 6 år til under 18 år ved symptomatisk behandling af overdreven søvnighed i løbet af dagen ved narkolepsi (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Den orale biotilgængelighed af solriamfetol er ca. 95 % med maksimale plasmakoncentrationer, der forekommer ved en median T_{\max} på 2 timer (interval fra 1,25 til 3 timer) i fastende tilstande.

Indtagelse af solriamfetol sammen med et måltid med højt fedtindhold førte til minimale ændringer i C_{\max} og AUC, men der blev imidlertid observeret en forsinkelse på ca. 1 time for T_{\max} . Resultaterne viser, at solriamfetol kan tages uden hensyntagen til fødeindtagelse.

Fordeling

Det tilsyneladende fordelingsvolumen for solriamfetol er ca. 198,7 l, hvilket indikerer en omfattende vævsfordeling, der strækker sig ud over det vaskulære område. Plasmaproteinbindingen var i intervallet fra 13,3 % til 19,4 % over koncentrationsintervallet for solriamfetol fra 0,059 til 10,1 µg/ml i humant plasma. Det gennemsnitlige forhold mellem koncentrationen i blod og plasma var i intervallet fra 1,16 til 1,29, hvilket tyder på, at en lille del af solriamfetol bindes til blodlegemerne.

Biotransformation

Solriamfetol metaboliseres kun minimalt hos mennesker.

Interaktioner

Med undtagelse af en svag hæmning af CYP2D6 (IC_{50} på 360 µM) er solriamfetol ikke et substrat for eller en hæmmer af nogen af de vigtigste CYP-enzymers, og det inducerer ikke CYP1A2-, 2B6-, 3A4- eller UGT1A1-enzymers ved klinisk relevante koncentrationer. Solriamfetol synes ikke at være et substrat for eller en hæmmer af membrantransporterne P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 eller OAT3. Solriamfetol udskilles primært uændret i urinen og er et lavaffinitetssubstrat for flere renale kationtransportere af aktive stoffer uden en kraftig affinitet til nogen af de individuelle testede transportere (OCT2, MATE1, OCTN1 og OCTN2). Solriamfetol er ikke en hæmmer af de renale transportere OCT1, MATE2-K, OCTN1 eller OCTN2, men det er en svag hæmmer af OCT2 (IC_{50} på 146 µM) og MATE1 (IC_{50} på 211 µM). Samlet set viser disse resultater, at det er usandsynligt, at der forekommer klinisk relevante farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner hos patienter, der tager solriamfetol.

Elimination

Den tilsyneladende gennemsnitlige eliminationshalveringstid for solriamfetol er 7,1 timer, og den tilsyneladende totale clearance er ca. 19,5 l/t. Nyreclearance for solriamfetol er ca. 18,2 l/t.

I et massebalancestudie hos mennesker blev ca. 95 % af dosis genfundet i urinen som uændret solriamfetol, og 1 % eller mindre af dosen blev genfundet som den mindre betydelige inaktive metabolit N-acetylsolriamfetol. Nyreclearance udgjorde hovedparten af den tilsyneladende totale clearance og var ca. tre gange så stor som kreatininclearance, hvilket indikerer, at aktiv tubulær secernerings af udgangspræparatet sandsynligvis er den vigtigste eliminationsvej.

Linearitet/non-linearitet

Solriamfetol udviser lineær farmakokinetik over det kliniske dosisinterval. *Steady-state* nås efter 3 dage, og administration af 150 mg én gang dagligt forventes at føre til en minimal solriamfetolakkumulering (1,06 gange eksponeringen efter en enkelt dosis).

Specielle populationer

Nedsat nyrefunktion

Sammenlignet med personer med normal nyrefunktion ($eGFR \geq 90$ ml/min/1,73 m²) var AUC for solriamfetol ca. 1,5, 2,3 og 4,4 gange højere, og $t_{1/2}$ steg ca. 1,2, 1,9 og 3,9 gange hos patienter med hhv. let ($eGFR$ 60-89 ml/min/1,73 m²), moderat ($eGFR$ 30-59 ml/min/1,73 m²) eller svært ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) nedsat nyrefunktion. Generelt var gennemsnitlige C_{max} - og mediane T_{max} -værdier ikke påvirket af nedsat nyrefunktion.

Sammenlignet med personer med normal nyrefunktion ($eGFR \geq 90$ ml/min/1,73 m²) var AUC for solriamfetol ca. hhv. 6,2 og 4,6 gange højere hos patienter med nyresygdom i slutstadiet uden hæmodialyse og hos patienter med nyresygdom i slutstadiet, der fik hæmodialyse, og $t_{1/2}$ steg mindst 13 gange. Solriamfetol bør ikke anvendes til patienter med nyresygdom i slutstadiet. Hos patienter med nyresygdom i slutstadiet blev der i gennemsnit fjernet 21 % solriamfetol ved hæmodialyse.

Alder, køn, race

Populationsfarmakokinetiske analyser har indikeret, at de intrinsiske kovariater alder, køn og race ikke har nogen klinisk relevant virkning på solriamfetols farmakokinetik.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af genotoksicitet og fertilitet hos hanner og hunner.

Der er udført toksicitetsstudier med gentagne doser med daglig oral administration hos mus (varighed 3 måneder, NOAEL 17 mg/kg/dag), rotter (varighed 6 måneder med en 3 måneders rekonvalescensperiode, NOAEL ikke klarlagt, LOAEL 29 mg/kg/dag) og hunde (varighed 12 måneder med en 3 måneders rekonvalescensperiode, NOAEL ikke klarlagt, LOAEL 8 mg/kg/dag). AUC-baserede sikkerhedsfaktorer for solriamfetol afledt fra disse studier (baseret på sammenligning med klinisk AUC ved den maksimale anbefalede dosis for mennesker på 150 mg/dag) var <1 for mus (baseret på NOAEL) og <2 for rotter og hunde (baseret på LOAEL) primært som følge af solriamfetols forstærkede farmakologiske virkning på CNS-aktiviteten.

Der er udført langvarige karcinogenicitetsstudier hos mus behandlet med orale solriamfetoldoser på 20, 65 og 200 mg/kg/dag i op til 104 uger og hos rotter behandlet med orale solriamfetoldoser på 35, 80 og 200 mg/kg/dag i op til 101 uger. Solriamfetol øgede ikke forekomsten af neoplastiske fund i disse livstidskarcinogenicitetsanalyser. AUC-baserede sikkerhedsmarginer ved den høje dosis til den maksimale anbefalede dosis til mennesker (*maximal recommended human dose*, MRHD, 150 mg/dag) var ca. 7,8 hos mus og ca. 20,7 hos rotter. På baggrund af den negative genotoksicitet og ingen forhøjet forekomst af tumorer i begge karcinogenicitetsstudier kan det konkluderes, at solriamfetol ikke udgør en karcinogen risiko for mennesker. Sammenlignet med kontroller var overlevelsesraten nedsat hos solriamfetolbehandlede (han)mus, maksimalt ved en dosis på 65 mg/kg/dag (AUC-baseret sikkerhedsmargin til MRHD ca. 2,9), men ikke hos solriamfetolbehandlede rotter.

Embryoføtal udvikling

Mulige virkninger på embryoføtal udvikling blev undersøgt hos drægtige rotter og kaniner. Embryoføtal toksicitet (forhøjet postimplantationstab hos rotter, forhøjet forekomst af skeletændringer, som indbefattede fejlposition af brystbenet hos rotter og kaniner, bagbensrotation og bøjede knogler hos rotter og nedsat fostervægt hos begge arter) og situs inversus hos rotter var kun evident, når toksicitet hos moderdyret var til stede (nedsat legems vægt). Det kan ikke bestemmes, om embryotoksicitet var en følgevirkning af toksicitet hos moderdyret eller en direkte virkning af solriamfetol. I et fordelingsstudie af drægtige rotter blev ¹⁴C-solriamfetol detekteret i fostermembranen (ca. dobbelt så højt som i blodet), placenta og hele fosteret (næsten svarende til koncentrationen i blodet), og derfor kan en direkte toksisk virkning på fosteret ikke udelukkes. Hos rotter er eksponeringsmarginer ved maternel og udviklingsmæssig NOAEL under den humane

eksponering (0,6–0,7 baseret på AUC) ved MRHD, mens eksponeringsmarginer hos kaniner ved maternel og udviklingsmæssig NOAEL er < 6 (baseret på mg/m² legemsoverfladeareal).

Prænatal og postnatal udvikling

Hos rotter førte eksponeringsniveauer (AUC) over 0,6-0,7 gange den humane eksponering ved MRHD under drægtighed og laktation til maternel toksicitet og bivirkninger på vækst og udvikling hos afkommet. Ved eksponeringsniveauer (AUC) 8 til 12 gange den humane eksponering (AUC) ved MRHD blev der ikke observeret nogen langvarige virkninger på indlæring og hukommelse, men indekser for parring og drægtighed for afkommet var nedsat.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Hydroxypropylcellulose
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Poly(vinylalkohol)
Macrogol
Talcum
Titandioxid (E 171)
Jernoxid, gul (E 172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år
Beholder efter første anbrud: 120 dage

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Blistere: Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Beholder: Efter anbrud anvendes i løbet af 4 måneder. Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/PCTFE//aluminiumsblistere.
Pakninger indeholdende 7, 28 eller 56 filmovertrukne tabletter.

Beholder af højdensitets-polyethylen (HDPE) med børnesikret lukke af polypropylen (PP) med integreret silicagel-tørrestof. Hver beholder indeholder 30 eller 100 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

16 januar 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

16 januar 2020

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.