

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Sunosi 75 mg filmuhúðaðar töflur  
Sunosi 150 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Sunosi 75 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur solríamfetól hýdróklóríð, sem jafngildir 75 mg af solríamfetóli.

Sunosi 150 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur solríamfetól hýdróklóríð, sem jafngildir 150 mg af solríamfetóli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla)

Sunosi 75 mg filmuhúðaðar töflur

Gul eða dökkgul, ílöng tafla, 7,6 mm x 4,4 mm, með ígreypu „75“ á annarri hliðinni og deiliskoru á hinn hliðinni.

Töflunni má skipta í jafna skammta.

Sunosi 150 mg filmuhúðaðar töflur

Gul ílöng tafla, 9,5 mm x 5,6 mm, með ígreypu „150“ á annarri hliðinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Sunosi er ætlað til að auka vökuvitund og draga úr óhóflegri dagsyfju hjá fullorðnum sjúklingum með drómasýki (með eða án máttleysiskasta (cataplexy)).

Sunosi er ætlað til að auka vökuvitund og draga úr óhóflegri dagsyfju hjá fullorðnum sjúklingum með kæfisvefn þegar ekki hefur tekist að draga úr óhóflegri dagsyfju á fullnægjandi hátt með grunnmeðferð við kæfisvefni, svo sem svefnöndunartæki (continuous positive airway pressure, CPAP).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Heilbrigðisstarfsmaður með reynslu af meðferð við drómasýki eða kæfisvefni skal hefja meðferðina.

Sunosi er ekki meðferð við undirliggjandi hindruninni í öndunarveginum hjá sjúklingum með kæfisvefn. Viðhalda skal grunnmeðferð við kæfisvefni hjá þessum sjúklingum.

Mæla þarf blóðþrýsting og hjartsláttartíðni áður en meðferð með solríamfetóli er hafin og viðhafa reglulegt eftirlit meðan á meðferð stendur, einkum eftir skammtahækkun. Meðhöndla skal undirliggjandi háþrýsting áður en meðferð með solríamfetóli er hafin og gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga í aukinni hættu á alvarlegum hjarta- og æðatilvikum, einkum sjúklinga með undirliggjandi háþrýsting, sjúklinga með þekktan hjarta- og æðasjúkdóm eða sjúkdóm í heilaeðum og aldraðra sjúklinga.

Meta skal reglulega þörfina fyrir áframhaldandi meðferð með solríamfetóli. Ef sjúklingur fær aukningu á blóðþrýstingi eða hjartsláttartíðni sem svarar ekki minnkun á skammti solríamfetóls eða öðru viðeigandi læknisfræðilegu innngripi, skal íhuga að hætta meðferð með solríamfetóli. Gæta skal varúðar við notkun annarra lyfja sem auka blóðþrýsting og hjartsláttartíðni (sjá kafla 4.5).

### Skammtar

#### *Drómasyki*

Ráðlagður upphafsskammtur er 75 mg einu sinni á dag, við vöknun. Íhuga má upphafsskammtinn 150 mg hjá sjúklingum með syfju á alvarlegri stigum ef um klíníska ábendingu er að ræða. Með hliðsjón af klínískri svörun má auka skammtinn enn frekar með því að tvöfalda skammtinn á a.m.k. 3 daga fresti, en ráðlagður hámarksskammtur á dag er 150 mg einu sinni á dag.

#### *Kæfisvefn*

Ráðlagður upphafsskammtur er 37,5 mg einu sinni á dag, við vöknun. Með hliðsjón af klínískri svörun má auka skammtinn enn frekar með því að tvöfalda skammtinn á a.m.k. 3 daga fresti, en ráðlagður hámarksskammtur á dag er 150 mg einu sinni á dag.

Sunosi má taka með eða án matar.

Forðast skal töku Sunosi innan við 9 klst. áður en gengið er til náða, þar sem það getur haft áhrif á nætursvefn.

#### *Langtímanotkun*

Meta skal reglulega þörfina fyrir áframhaldandi meðferð og viðeigandi skammt meðan á langtímameðferð stendur hjá sjúklingum sem hafa fengið ávísað solríamfetóli.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldraðir (> 65 ára)*

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um aldraða sjúklinga. Íhuga skal notkun á minni skömmtum og hafa skal náð eftirlit með þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.4). Solríamfetól skilst að stærstum hluta út um nýrun og þar sem líklegra er að aldraðir sjúklingar hafi skerta nýrnastarfsemi, gæti þurft að aðlaga skammta út frá kreatínínúthreinsun hjá þessum sjúklingum.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Væg skerðing á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun sem nemur 60-89 ml/mín.): Ekki þarf að breyta skömmtum.

Miðlungsmikil skerðing á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun sem nemur 30-59 ml/mín.): Ráðlagður upphafsskammtur er 37,5 mg einu sinni á dag. Auka má skammtinn í allt að 75 mg einu sinni á dag eftir 5 daga.

Veruleg skerðing á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun sem nemur 15-29 ml/mín.): Ráðlagður skammtur er 37,5 mg einu sinni á dag.

Nýrnasjúkdómur á lokastigi (kreatínínúthreinsun < 15 ml/mín.): Solríamfetól er ekki ætlað til notkunar handa sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi.

## Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Sunosi hjá börnum og unglíngum (<18 ára). Engar upplýsingar liggja fyrir.

## Lyfiagiöf

Sunosi er til inntöku.

Gefa má 37,5 mg skammt með því að brjóta 75 mg töflu til helminga með því að nota deiliskoruna.

### 4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Hjartadrep á síðastliðnu ári, óstöðug hjartaöng, ómeðhöndlaður háþrýstingur, alvarlegar hjartsláttartruflanir og önnur alvarleg hjartavandamál.
- Samhliða notkun mónóamín oxídasahemla (MAOI) eða innan 14 daga eftir að meðferð með MAO-hemlum var hætt (sjá kafla 4.5).

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Geðræn einkenni

Solríamfetól hefur ekki verið metið hjá sjúklingum með sögu um eða samhliða geðrof eða geðhvarfasjúkdóma. Gæta skal varúðar við meðferð slíkra sjúklinga vegna geðrænna aukaverkana sem gætu aukið á einkenni (t.d. geðhæðarlotur) fyrirbyggjandi geðraskana.

Fylgjast skal náíð með sjúklingum sem fá meðferð með solríamfetóli með tilliti til aukaverkana eins og kvíða, svefnleysi og þirrings. Algengt var að þessar aukaverkanir kæmu fram við upphaf meðferðar en þær höfðu tilhneigingu til að ganga til baka með áframhaldandi meðferð. Ef þessi einkenni ganga ekki til baka eða versna, skal íhuga að minnka skammta eða stöðva meðferð.

#### Blóðþrýstingur og hjartsláttartíðni

Greiningar á gögnum úr klínískum rannsóknum sýndu að meðferð með solríamfetóli veldur skammtaháðri aukningu á slagbilsþrýstingi, þanbilsþrýstingi og hjartsláttartíðni.

Faraldsfræðileg gögn sýna að langvinn hækkun á blóðþrýstingi eykur hættu á alvarlegum hjarta- og æðatilvikum (MACE), þ.m.t. heilablóðföllum, hjartaáföllum og dauðsföllum vegna hjarta- og æðasjúkdóma. Umfang þessarar áhættuaukningar er háð hækkuninni á blóðþrýstingi og undirliggjandi hættu á alvarlegum hjarta- og æðatilvikum hjá sjúklingum sem eru í meðferð. Margir sjúklingar með drómasýki og kæfisvefn eru með fleiri áhættuþætti fyrir alvarlegum hjarta- og æðatilvikum, þar á meðal háþrýsting, sykursýki, blóðfituhækkun og háan líkamsþyngdarstuðul (BMI).

Lyfið er ekki ætlað til notkunar hjá sjúklingum með óstöðugan hjarta- og æðasjúkdóm, alvarlegar hjartsláttartruflanir og önnur alvarleg hjartavandamál (sjá kafla 4.3).

Sjúklingar með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á nýrnastarfsemi geta verið í meiri hættu á að fá aukningu á blóðþrýstingi eða hjartsláttartíðni vegna lengds helmingunartíma solríamfetóls.

#### Misnotkun

Sunosi var metið í rannsókn á tilhneigingu til misnotkunar hjá mönnum sem sýndi litla tilhneigingu til misnotkunar. Niðurstöður úr þessari klínísku rannsókn sýndu fram á að hærri skor fyrir vellíðunartilfinningu vegna lyfs (drug liking scores) fengust með solríamfetóli heldur en lyfleysu, en þau voru almennt sambærileg eða lægri en með fentermíni (veikt örvandi lyf). Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga með sögu um misnotkun örvandi lyfja (t.d. metýlfenídats, amfetamíns) eða áfengis

og fylgjast skal með þessum sjúklingum með tilliti til merkja um ranga notkun eða misnotkun solríamfetóls.

### Þrönghornsgláka

Ljósopsvíkkun getur komið fyrir hjá sjúklingum sem taka solríamfetól. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með hækkaðan augnþrýsting eða sem eru í hættu á að fá þrönghornsgláku.

### Konur á barneignaraldri eða makar þeirra

Konur á barneignaraldri eða karlkyns makar þeirra þurfa að nota örugga getnaðarvörn meðan á notkun solríamfetóls stendur (sjá kafla 4.6).

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum (sjá kafla 5.2).

Ekki má gefa solríamfetól samhliða MAO-hemlum eða innan 14 daga eftir að meðferð með MAO-hemlum var hætt vegna þess að það getur aukið hættuna á háþrýstingsviðbrögðum (sjá kafla 4.3).

Gæta skal varúðar við samhliða notkun lyfja sem auka blóðþrýsting og hjartsláttartíðni (sjá kafla 4.4).

Lyf sem auka magn dópamíns eða bindast dópamínviðtökum beint gætu valdið lyfhrifamilliverkunum við solríamfetól. Gæta skal varúðar við samhliða notkun slíkra lyfja.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun solríamfetóls á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Sunosi er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort solríamfetól skilst út í brjóstamjólk. Dýrarannsóknir hafa sýnt að solríamfetól skilst út í móðurmjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Sunosi.

### Frjósemi

Áhrif solríamfetóls á menn eru ekki þekkt. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á frjósemi (sjá kafla 5.3).

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Gert er ráð fyrir litlum áhrifum á hæfni til aksturs hjá sjúklingum sem fá ávallt sama skammtinn af solríamfetóli. Vart getur orðið við sundl og skerta athygli eftir inntöku solríamfetóls (sjá kafla 4.8).

Gera skal sjúklingum sem finna fyrir óeðlilegri syfju og taka solríamfetól grein fyrir því að ekki sé víst að vökuvitund þeirra verði eðlileg á ný. Endurmeta skal oft syfjustig sjúklinga sem finna fyrir óhóflegri dagsyfju, þ.m.t. hjá þeim sem taka solríamfetól, og þeim skal ráðlagt að forðast akstur eða aðrar mögulega hættulegar athafnir ef við á, einkum í upphafi meðferðar eða þegar skammti er breytt.

## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um voru höfuðverkur (11,1%), ógleði (6,6%) og minnkuð matarlyst (6,8%).

### Tafla yfir aukaverkanir

Tíðni aukaverkana er skilgreind með eftirfarandi MedDRA tíðniflokkun: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Tíðni
Efnaskipti og næring	Minnkuð matarlyst	Algengar
Geðræn vandamál	Kvíði	Algengar
	Svefnleysi	Algengar
	Píringur	Algengar
	Tannagnístur	Algengar
	Æsingur	Sjaldgæfar
	Eirðarleysi	Sjaldgæfar
Taugakerfi	Höfuðverkur	Mjög algengar
	Sundl	Algengar
	Athyglustruflun	Sjaldgæfar
	Skjálfti	Sjaldgæfar
Hjarta	Hjartsláttarónot	Algengar
	Hraðtaktur	Sjaldgæfar
Æðar	Háþrýstingur	Sjaldgæfar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Hósti	Algengar
	Mæði	Sjaldgæfar
Meltingarfæri	Ogleði	Algengar
	Niðurgangur	Algengar
	Munnþurrkur	Algengar
	Kviðverkur	Algengar
	Hægðatregða	Algengar
	Uppköst	Algengar
Húð og undirhúð	Ofsvitnun	Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Taugaspenna	Algengar
	Óþægindi fyrir brjósti	Algengar
	Brjóstverkur	Sjaldgæfar
	Þorsti	Sjaldgæfar
Rannsóknaniðurstöður	Aukin hjartsláttartíðni	Sjaldgæfar
	Hækkaður blóðþrýstingur	Algengar
	Þyngdartap	Sjaldgæfar

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Upphaf meðferðar*

Meirihluti þeirra aukaverkana sem oftast var tilkynnt um komu fyrir á fyrstu 2 vikunum frá upphafi meðferðar og gengu til baka hjá meirihluta sjúklinga með miðgildi tímalengdar sem var innan við 2 vikur.

#### *Skammtaháðar aukaverkanir*

Í 12 vikna klínísku rannsóknunum þar sem 37,5 mg, 75 mg og 150 mg/dag skammtar af solríamfetóli voru bornir saman við lyfleysu voru eftirfarandi aukaverkanir skammtaháðar: höfuðverkur, ógleði,

minnkuð matarlyst, kvíði, niðurgangur og munnþurrkur. Skammtatengingin var almennt sambærileg hjá sjúklingum með kæfisvefn og drómasýki. Tilteknar aukaverkanir eins og kvíði, svefnleysi, þirringur og óróleiki komu oft fram við upphaf meðferðar en höfðu tilhneigingu til að ganga til baka við áframhaldandi meðferð. Ef þessi einkenni eru viðvarandi eða versna, skal íhuga að minnka skammta eða hætta meðferð (sjá kafla 4.4).

#### *Meðferð hætt*

Í 12 vikna rannsóknunum með samanburði við lyfleysu var meðferð hætt hjá 11 af 396 sjúklingum (3%) sem fengu solríamfetól vegna aukaverkana samanborið við 1 af 226 sjúklingum (<1%) sem fengu lyfleysu. Aukaverkanirnar sem leiddu til þess að meðferðinni var hætt og komu fyrir hjá fleiri en einum sjúklingi sem fékk solríamfetól og í herra hlutfalli en hjá þeim sem fengu lyfleysu voru kvíði, hjartsláttarónot og eirðarleysi, sem komu allar fyrir með tíðni sem var innan við 1%.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmtnun**

Engar tilkynningar um ofskömmtnun solríamfetóls komu fram í klínískum rannsóknum.

Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum kom fram eitt tilvik vægrar síðkominnar hreyfitruflunar og eitt tilvik miðlungsmikils hvíldaróþols við gjöf á 900 mg skammti, sem er stærri skammtur en meðferðarskammtur (supratherapeutic dose); einkenni gengu til baka eftir að meðferð var hætt.

Ekkert sértækt mótefni er til staðar. Ef um er að ræða ofskömmtnun fyrir slysi skal veita einkenna- og stuðningsmeðferð og fylgjast vel með sjúklingum, eftir því sem við á.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: geðlyf, adrenerg lyf sem verka á miðtaugakerfið, ATC-flokkur: N06BA14

#### Verkunarháttur

Verkunarháttur solríamfetóls til aukningar á vökuvitund hjá sjúklingum með óhóflega dagsyfju sem tengist drómasýki eða kæfisvefni hefur ekki verið skýrður að fullu. Hins vegar getur verkun þess verið miðlað í gegnum virkni þess sem dópamín og noradrenalín endurupptökuhemils.

#### Lyfhrif

##### *In vitro* gögn

Í rannsóknum á tengingu geislabindils (radioligand binding studies) með frumum sem tjá klónaða viðtaka/flutningsprótein manna, sýndi solríamfetól sækni í flutningsprótein dópamíns (endurtekinn  $K_i=6,3$  og  $14,2 \mu\text{M}$ ) og noradrenalíns (endurtekinn  $K_i=3,7$  og  $> 10 \mu\text{M}$ ) en enga merkjanlega sækni í serótónín flutningspróteinið. Solríamfetól hamlaði endurupptöku dópamíns (endurtekið  $\text{IC}_{50}=2,9$  og  $6,4 \mu\text{M}$ ) og noradrenalíns ( $\text{IC}_{50}= 4,4 \mu\text{M}$ ) en ekki serótóníns hjá þessum frumum.

##### *In vivo* gögn um dýr

Solríamfetól jók einstaklingsbundið magn dópamíns í rákakjarna (striatum) og noradrenalíns í framheilaberki (prefrontal cortex) við skammta gefna með inndælingu, sem leiddi til greinilegra vökuhvetjandi áhrifa hjá rottum, og sýndi ekki merkjanlega bindingu við flutningsprótein dópamíns og noradrenalíns hjá rottum í tilraun með geislamyndatöku.

## Verkun og öryggi

### *Drómasýki*

Í rannsókn 1 sem var 12 vikna, slembiröðuð, tvíblind rannsókn með samanburði við lyfleysu og samhliða hópum, var verkun solríamfetóls rannsökuð hjá fullorðnum sjúklingum með drómasýki (með eða án máttleysiskasta).

Til að fá inngöngu í rannsóknina þurftu sjúklingar að finna fyrir óhóflegri dagsyfju (skor á Epworth syfjukvarðanum [ESS] 10 eða hærra) og eiga í erfiðleikum með að viðhalda vökuvitund (tíminn sem það tekur sjúkling að sofna (sleep latency) er að meðaltali styttri en 25 mínútur) samkvæmt skráðu meðaltali úr fyrstu 4 mælingunum með 40 mínútna MWT-prófinu (Maintenance of Wakefulness Test) við upphaf rannsóknanna.

Mælikvarði á verkun var breyting frá grunnildi fram í viku 12 á: hæfni til að halda sér vakandi samkvæmt mælingum á meðaltali tímans sem það tekur sjúkling að sofna á MWT-prófinu, óhóflegri dagsyfju samkvæmt mælingum með ESS og framför hvað varðar klínískt heildarástand samkvæmt mati með PGIC kvarðanum (Patient Global Impression of Change). ESS er 8 atriða mælikvarði þar sem sjúklingur metur sjálfur líkurnar á því að sofna við hefðbundnar athafnir daglegs lífs. PGIC er 7 atriða kvarði sem nær allt frá „mjög miklar framfarir“ til „mjög mikil versnun“ og leggur mat á hvernig sjúklingur lýsir breytingum á klínísku ástandi sínu.

Einkennandi fyrir sjúklinga með drómasýki var skert vökuvitund eins og fram kemur í upphafsgildum á MWT-prófi fyrir tímann sem það tekur sjúkling að sofna að meðaltali og óhófleg dagsyfja skv. ESS-skorum í upphafi (tafla 1). Flestir sjúklingar höfðu áður notað geðörvunarlyf. Máttleysisköst voru til staðar hjá u.þ.b. helmingi sjúklinga í heild; lýðfræðilegir eiginleikar og upphafseiginleikar voru svipaðir hjá sjúklingum með máttleysisköst og þeim sem ekki höfðu fengið máttleysisköst.

Í rannsókninni var sjúklingum með drómasýki slembiraðað til að fá solríamfetól 75 mg, 150 mg eða 300 mg (tvöfaldur ráðlagður hámarksdagsskammtur), eða lyfleysu einu sinni á dag. Í 12. viku sýndu sjúklingar sem slembiraðað var til að fá 150 mg skammtinn, tölfræðilega marktækar framfarir á MWT og ESS (samsettur aðalendapunktur), sem og á PGIC (lykilaukaendapunktur), samanborið við lyfleysu. Sjúklingar sem slembiraðað var til að fá 75 mg sýndu tölfræðilega marktækar framfarir á ESS, en ekki á MWT eða PGIC (tafla 1). Þessi áhrif voru skammtaháð, komu fram í viku 1 og héldust yfir allan rannsóknartímann (mynd 1). Almenn kom í ljós minna umfang áhrifa við sömu skammta hjá sjúklingum með syfju á alvarlegri stigum við upphaf rannsóknarinnar samanborið við sjúklinga sem voru með syfju á vægari stigum. Í 12. viku sýndu sjúklingar sem slembiraðað var til að fá 150 mg af solríamfetóli viðvarandi framfarir hvað varðar vökuvitund á daginn sem voru tölfræðilega marktækar samanborið við lyfleysu í öllum MWT prófunum 5, sem stóðu yfir í u.þ.b. 9 klst. eftir skömmtun. Skammtaháðar framfarir hvað varðar hæfni til að sinna athöfnum daglegs lífs komu í ljós samkvæmt mælingum með FOSQ-10 spurningalistanum (Functional Outcomes of Sleep Questionnaire Short Version). Skammtar stærri en 150 mg á dag veita ekki nægilega aukna verkun til að vega þyngra en skammtatengdar aukaverkanir.

Notkun solríamfetóls hafði ekki áhrif á nætursvefn samkvæmt mælingum með svefnrita (polysomnography).

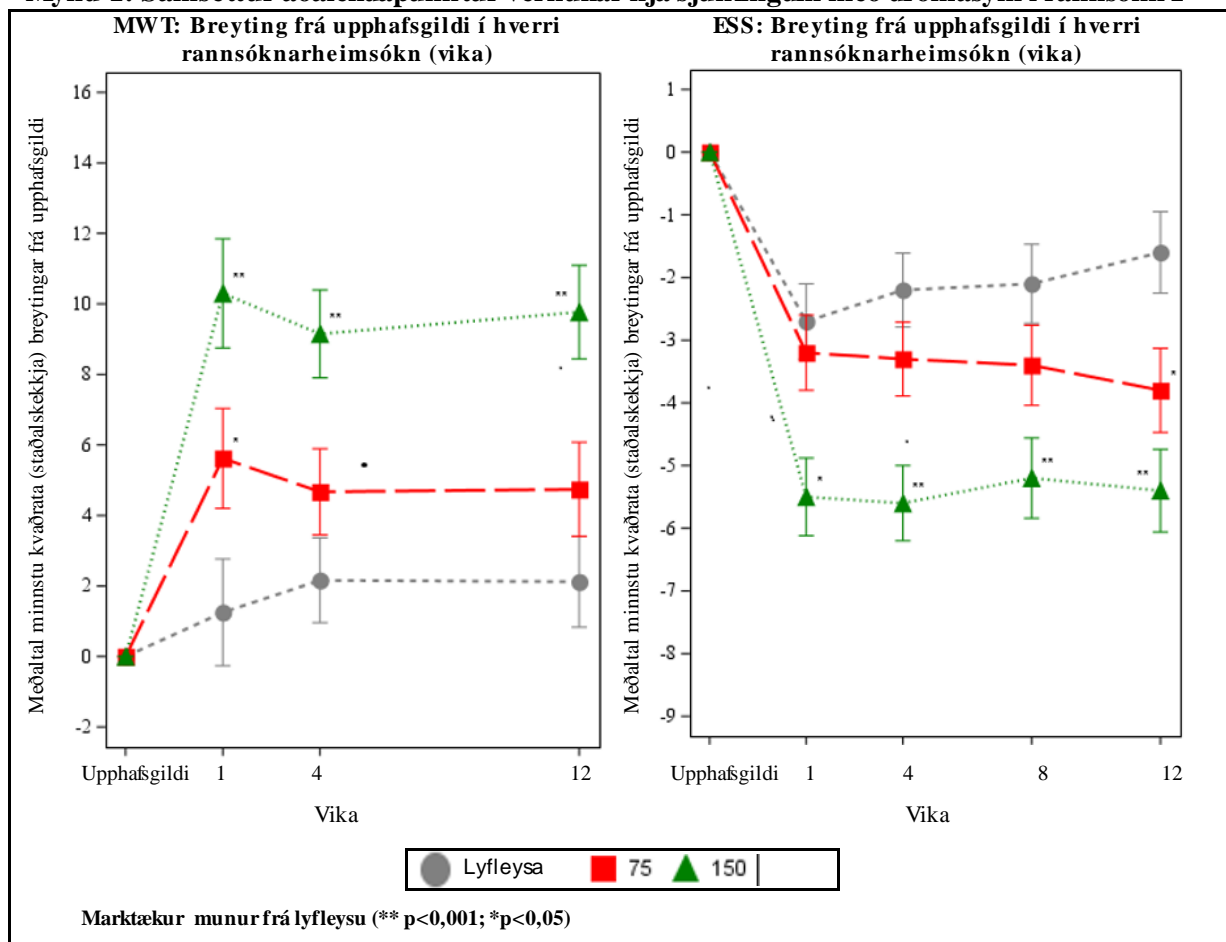
**Tafla 1. Yfirlit yfir verkunarniðurstöður í 12. viku hjá sjúklingum með drómasýki í rannsókn 1**

	Meðferðarhópar (N)	Meðalskor í upphafi (SD)	Meðal-breyting frá upphafsgildi	Munur frá lyfleysu (95% CI)	P-gildi
<b>MWT (mín.)</b>	<i>Rannsókn 1</i>		<b>LS meðaltal (SE)</b>		
	Lyfleysa (58)	6,15 (5,68)	2,21 (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

	Meðferðarhópar (N)	Meðalskor í upphafi (SD)	Meðal-breyting frá upphafsgildi	Munur frá lyfleysu (95% CI)	P-gildi
<b>ESS</b>	<i>Rannsókn 1</i>		<b>LS meðaltal (SE)</b>		
	Lyfleysa (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
		<b>Prósentuhlutfall sjúklinga sem fundu fyrir framförum*</b>	<b>Prósentuhlutfalls-munur frá lyfleysu (95% CI)</b>	<b>P-gildi</b>	
<b>PGIc</b>	<i>Rannsókn 1</i>				
	Lyfleysa (58)	39,7%		-	-
	Sunosi 75 mg (59)	67,8%		28,1 (10,8; 45,5)	0,0023 <sup>†</sup>
	Sunosi 150 mg (55)	78,2%		38,5 (21,9; 55,2)	<0,0001

SD = staðalfrávik; SE = staðalskekking; LS meðaltal = meðaltal minnstu kvaðrata; Munur frá lyfleysu = LS meðaltalsmunur á milli breytinga frá upphafsgildi fyrir virkt lyf og lyfleysu. Niðurstöður úr MWT eru fengnar úr fyrstu 4 mælingunum með MWT og jákvæð breyting frá upphafsgildi táknar framfarir hvað varðar tímann sem það tekur sjúkling að sofa (sleep latency time). Á ESS táknar neikvæð breyting frá upphafsgildi framfarir hvað varðar óhóflega dagsyfu. \*Prósentuhlutfall sjúklinga sem sýna framfarir á PGIc á við um þá sem tilkynntu um mjög miklar, miklar og lágmarksframfarir; <sup>†</sup>Nafngildi p-gildis.

**Mynd 1: Samsettur aðalendapunktur verkonar hjá sjúklingum með drómasýki í rannsókn 1**



### Kæfisvefn

Í rannsókn 2 sem var 12 vikna, slembiröðuð, tvíblind rannsókn með samanburði við lyfleysu og samhliða hópum, var verkun solríamfetóls rannsökuð hjá fullorðnum sjúklingum með kæfisvefn. Samsetti aðalendapunkturinn og lykilaukaendapunktur rannsóknarinnar voru þeir sömu og í rannsókn 1. Í rannsókn 3 sem var 6 vikna, tvíblind rannsókn með slembiraðaðri afturköllun



(withdrawal) og samanburði við lyfleysu, var verkun solríamfetóls rannsökuð hjá fullorðnum sjúklingum með kæfisvefn. Mælikvarði á verkun á slembiraðaða afturköllunartímabilinu var breyting frá upphafi til loka slembiraðaða afturköllunartímabilsins á MWT, ESS og versnun á klínísku heildarástandi samkvæmt mati með PGIc.

Inngönguskilyrði í báðar rannsóknirnar voru að finna fyrir óhóflegri dagsyfju (ESS skor  $\geq 10$ ) og erfiðleikum við að viðhalda vökuvitund (meðaltal tímans sem það tekur sjúkling að sofna  $< 30$  mínútur samkvæmt meðaltali úr fyrstu 4 mælingunum með MWT) við upphaf rannsóknanna. Sjúklingar voru hæfir ef þeir: 1) voru að nota grunnmeðferð við kæfisvefni (óháð meðferðarheldni); 2) höfðu áður notað grunnmeðferð í að minnsta kosti einn mánuð með að minnsta kosti einni skráðri aðlögun meðferðarinnar; eða 3) höfðu farið í skurðaðgerð til þess að reyna að meðhöndla undirliggjandi hindrun. Sjúklingar voru hvattir til að halda áfram á núverandi grunnmeðferð við kæfisvefni með sömu meðferðarheldni út alla rannsóknina. Sjúklingar voru eingöngu útilokaðir á grundvelli grunnmeðferðarinnar sem þeir notuðu ef þeir höfðu neitað að prófa grunnmeðferð eins og svefnöndunartæki, bitgóm eða skurðaðgerð til að meðhöndla undirliggjandi hindrun hjá sér.

Einkennandi fyrir sjúklinga með kæfisvefn í rannsókn 2 var skert vökuvitund eins og fram kemur í upphafsgildum á MWT-prófi fyrir tímann sem það tekur sjúkling að sofna að meðaltali og óhófleg dagsyfja skv. ESS-skorum í upphafi (tafla 2). Um það bil 71% sjúklinganna fylgdu grunnmeðferðinni (t.d.  $\geq 4$  klukkustundir á nóttu  $\geq 70\%$  nóttu); lýðfræðilegir eiginleikar og upphafseiginleikar voru svipaðir á milli sjúklinga, óháð meðferðarheldni við grunnmeðferð við kæfisvefni. Í upphafi var grunnmeðferð við kæfisvefni notuð hjá u.þ.b. 73% sjúklinga; af þessum sjúklingum notuðu 92% sjúklinga svefnöndunartæki (PAP).

Sjúklingum var slembiraðað til að fá solríamfetól 37,5 mg, 75 mg, 150 mg, 300 mg (tvöfaldan ráðlagðan hámarksdagskammt) eða lyfleysu einu sinni á dag. Í 12. viku sýndu sjúklingar sem slembiraðað var í 75 mg og 150 mg skammtarmana, tölfraðilega marktækar framfarir á MWT og ESS (samsettur aðalendapunktur), sem og á PGIc (lykilaukaendapunktur) samanborið við lyfleysu (tafla 2). Sjúklingar sem slembiraðað var til að fá 37,5 mg af solríamfetóli sýndu tölfraðilegar marktækar framfarir byggt á MWT og EES. Þessi áhrif komu fram í viku 1, héldust yfir allan rannsóknartímann og voru skammtaháð (mynd 2). Í 12. viku sýndu sjúklingar sem slembiraðað var til að fá 75 mg og 150 mg af Sunosi viðvarandi framfarir hvað varðar vökuvitund á daginn sem voru tölfraðilega marktækar samanborið við lyfleysu í öllum MWT prófunum 5, sem stóðu yfir í u.þ.b. 9 klst. eftir skömmtun. Skammtaháðar framfarir hvað varðar hæfni til að sinna athöfnum daglegs lífs komu í ljós samkvæmt mælingum með FOSQ-10 spurningalistanum. Skammtar stærri en 150 mg á dag veita ekki nægilega aukna verkun til að veita þyngra en skammtatengdar aukaverkanir.

Notkun solríamfetóls hafði ekki áhrif á nætursvefn samkvæmt mælingum með svefnrita (polysomnography) í rannsókn 2. Engar klínískt mikilvægar breytingar á notkun sjúklinga á grunnmeðferð við kæfisvefni komu fram á 12 vikna rannsóknartímabilinu í neinum meðferðarhópi. Meðferðarheldni/skortur á meðferðarheldni við grunnmeðferð við kæfisvefni sýndi ekki fram á vísbendingar um mismun á verkun.

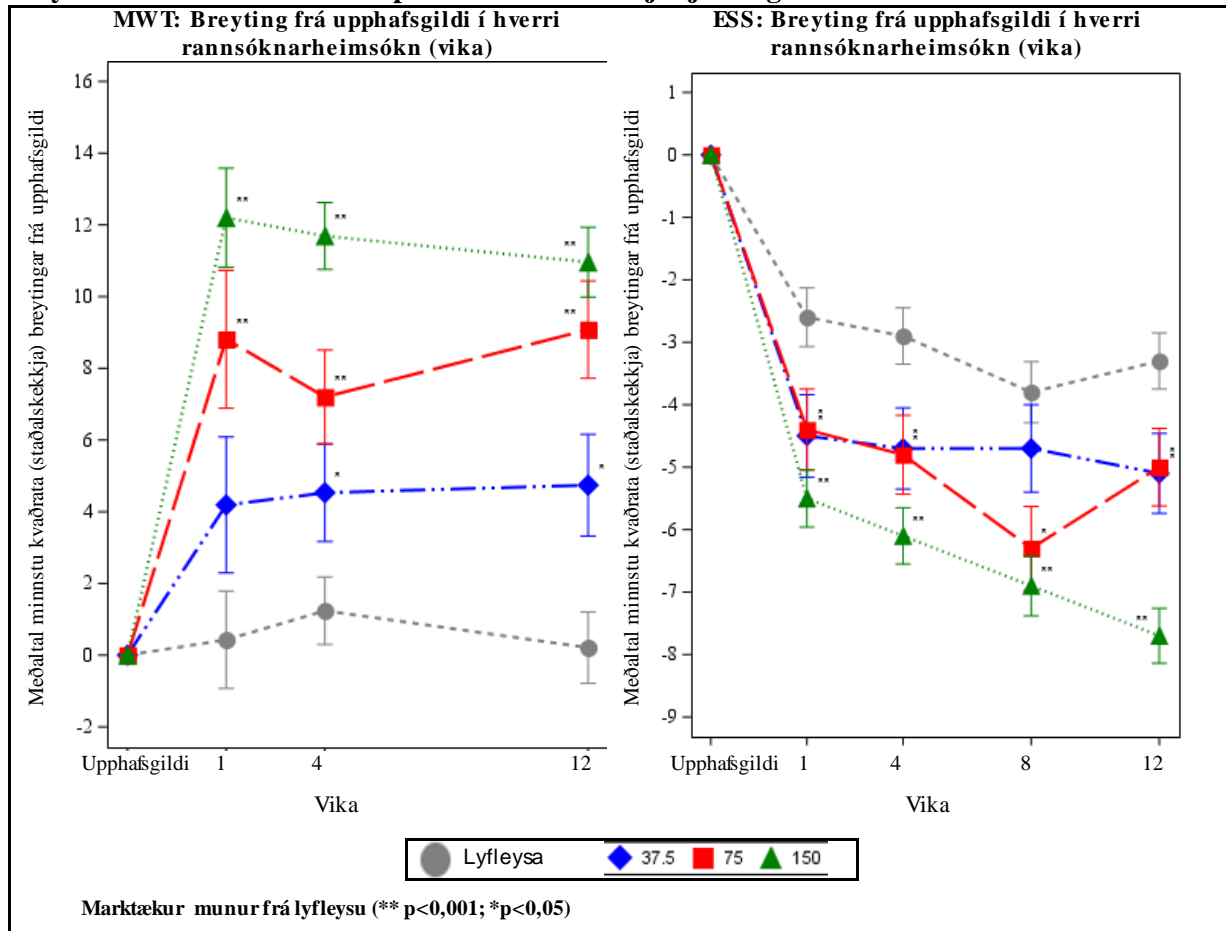
Í rannsókn 3 voru lýðfræðilegir eiginleikar og sjúkdómseiginleikar í upphafi rannsóknar svipaðir og í hjá rannsóknarþýðinu í rannsókn 2. Í upphafi var gefinn 75 mg skammtur einu sinni á dag sem auka mátti um eitt skammtastig með a.m.k. 3 daga millibili, samkvæmt verkun og þoli, í 150 mg eða 300 mg. Sjúklingar máttu einnig minnka skammtinn í 75 mg eða 150 mg. Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með solríamfetóli héldust framfarirnar en sjúklingum sem fengu lyfleysu versnaði (LS munur var að meðaltali 11,2 mínútur á MWT og -4,6 á ESS; í báðum tilvikum var  $p < 0,0001$ ) meðan á slembiraðaða afturköllunartímabilinu stóð eftir 4 vikna opna meðferð. Færri sjúklingar sem fengu meðferð með solríamfetóli tilkynntu um versnun á PGIc (prósentuhlutfallsmunur var -30%;  $p = 0,0005$ ).

**Tafla 2. Yfirlit yfir verkunarniðurstöður í 12. viku hjá sjúklingum með kæfisvefn í rannsókn 2**

	Meðferðarhópur (N)	Meðalskor í upphafi (SD)	Meðal-breyting frá upphafsgildi	Munur frá lyfleysu (95% CI)	P-gildi
<b>MWT (mín.)</b>	Lyfleysa (114)	12,58 (7,14)	LS meðaltal (SE) 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
<b>ESS</b>	Lyfleysa (114)	15,6 (3,32)	LS meðaltal (SE) -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
		<b>Prósenthlutfall sjúklinga sem fundu fyrir framförum*</b>	<b>Prósenthlutfalls-munur frá lyfleysu (95% CI)</b>	<b>P-gildi</b>	
<b>PGIc</b>	Lyfleysa (114)	49,1%	-	-	0,4447
	Sunosi 37,5 mg (56)	55,4%	6,2 (-9,69; 22,16)		0,0035
	Sunosi 75 mg (58)	72,4%	23,3 (8,58; 38,01)		<0,0001
	Sunosi 150 mg (116)	89,7%	40,5 (29,81; 51,25)		

SD = staðlfrávik; SE = staðalskekkja; LS meðaltal = meðaltal minnstu kvaðrata; Munur frá lyfleysu = LS meðaltalsmunur á breytingu frá upphafsgildi fyrir virkt lyf og lyfleysu. Niðurstöður úr MWT eru fengnar úr fyrstu 4 mælingunum með MWT og jákvæð breyting frá upphafsgildi táknar framfarir hvað varðar tímann sem það tekur sjúkling að sofa (sleep latency time). Á ESS táknar neikvæð breyting frá upphafsgildi framfarir hvað varðar óhóflega dagsyfu. \*Prósenthlutfall sjúklinga sem sýna framfarir á PGIc á við um þá sem tilkynntu um mjög miklar, miklar og lágmarksframfarir.

**Mynd 2: Samsettur aðalendapunktur verkunar hjá sjúklingum með kæfisvefn í rannsókn 2**



### *Langtímaverkun við drómasýki og kæfisvefni*

Rannsókn 4 var langtímarannsókn á öryggi og áframhaldi verkunar sem tók til allt að eins árs meðferðar með solríamfetóli, ásamt 2 vikna slembiröðuðu afturköllunartímabili (randomised-withdrawal period) með samanburði við lyfleysu eftir að minnsta kosti 6 mánaða meðferð með solríamfetóli hjá fullorðnum sjúklingum með drómasýki eða kæfisvefn sem höfðu lokið fyrri rannsókn.

Mælikvarði á verkun á slembiraðaða afturköllunartímabilinu var breyting frá upphafi til loka slembiraðaða afturköllunartímabilsins á ESS og versnun á klínísku heildarástandi samkvæmt mati með PG1c. Upphaf skömmtunar og skammtabreytingar voru svipaðar og í rannsókn 3.

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með solríamfetóli héldust framfarirnar en sjúklingum sem fengu lyfleysu versnaði (LS munur var að meðaltali -3,7 á ESS,  $p < 0,0001$ ) meðan á slembiraðaða afturköllunartímabilinu stóð eftir a.m.k. 6 mánaða opna meðferð. Færri sjúklingar sem fengu meðferð með solríamfetóli tilkynntu um versnun á PG1c (prósentshlutfallsmunur var -36,2%,  $p < 0,0001$ ). Þessar niðurstöður sýna fram á langtíma viðhald verkunar við áframhaldandi meðferð með solríamfetóli og viðsnúning á ávinningi meðferðar þegar meðferð er hætt.

Hjá sjúklingum sem voru á grunnmeðferð við kæfisvefni í upphafi rannsóknarinnar breyttist notkun á grunnmeðferð við kæfisvefni ekki meðan á langtímarannsókninni stóð.

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Sunosi hjá einum eða fleiri undirhópum barna á aldrinum 6 til 18 ára til einkenameðferðar á óhóflegri dagsyfju af völdum drómasýki (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Frásog

Aðgengi solríamfetóls eftir inntöku er u.þ.b. 95% með hámarksþéttni í plasma sem kemur fram við miðgildi  $T_{max}$  sem nemur 2 klst. (á bilinu 1,25 til 3 klst.) á fastandi maga.

Inntaka solríamfetóls með fituríkri máltíð leiddi til lágmarksbreytinga á  $C_{max}$  og AUC; hinsvegar kom fram um það bil 1 klst. seinkun á  $T_{max}$ . Niðurstöðurnar sýna að taka má solríamfetól án tillits til matar.

### Dreifing

Dreifingarrúmmál solríamfetóls er u.þ.b. 198,7 l, sem gefur til kynna umfangsmikla dreifingu í vefi utan æðakerfisins. Próteinbinding í plasma var á bilinu 13,3% til 19,4% á þéttibili solríamfetóls sem nam 0,059 til 10,1  $\mu\text{g/ml}$  í mannplasma. Meðaltal þéttnihlutfalls á milli blóðs og plasma (blood-to-plasma concentration ratio) var bilinu 1,16 til 1,29 sem bendir til lítills háttar bindingar solríamfetóls við blóðfrumur.

### Umbrot

Umbrot solríamfetóls er lítið hjá mönnum.

### *Milliverkanir*

Að undanskilinni veikri hömlun á CYP2D6 ( $IC_{50}$  er 360  $\mu\text{M}$ ), er solríamfetól ekki hvarfefni eða hemill á nein af helstu CYP ensímum og örvar ekki CYP1A2, 2B6, 3A4 eða UGT1A1 ensím við meðferðarþéttni. Solríamfetól virðist ekki vera hvarfefni eða hemill á himnuflutningspróteinin P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 eða OAT3. Solríamfetól skilst að stærstum hluta út óbreytt í þvagi og er lágsækni hvarfefni fyrir mörg katjónísk flutningsprótein fyrir virk efni í nýrum, án sterkrar sækni í einstök flutningsprótein sem prófuð voru (OCT2, MATE1, OCTN1 og OCTN2). Solríamfetól

er ekki hemill á flutningspróteinin OCT1, MATE2-K, OCTN1 eða OCTN2 í nýrum en er veikur hemill á OCT2 (IC<sub>50</sub> er 146 µM) og MATE1 (IC<sub>50</sub> er 211 µM). Samanlagt sýna þessar niðurstöður að ólíklegt sé að klínískt mikilvægar lyfjamilliverkanir eigi sér stað hjá sjúklingum sem taka solríamfetól.

### Brotthvarf

Meðalhelmingunartími brotthvarfs solríamfetóls er 7,1 klst. og heildarúthreinsunin er um það bil 19,5 l/klst. Úthreinsun solríamfetóls um nýru er um það bil 18,2 l/klst.

Í rannsókn á massavægi hjá mönnum endurheimtist u.þ.b. 95% af skammtinum í þvagi sem óbreytt solríamfetól og 1% eða minna af skammtinum endurheimtist sem óvirka minniháttar umbrotsefnið N-asetýlsolríamfetól. Úthreinsun um nýru var stærsti hluti heildarúthreinsunarinnar og var u.þ.b. 3-falt meiri en kreatínínúthreinsunin, sem gefur til kynna að virk pípluseyting móðurlyfsins sé líklega helsta brotthvarfsleiðin.

### Línulegt/ólínulegt samband

Solríamfetól sýnir fram á línuleg lyfjahvörf á klíníska skammtabilinu. Jafnvægi er náð á 3 dögum og gert er ráð fyrir að gjöf 150 mg einu sinni á dag leiði til lágmarksuppsöfnunar solríamfetóls (1,06-föld sú útsetning sem fæst eftir stakan skammt).

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Samanborið við þátttakendur með eðlilega nýrnastarfsemi (eGFR ≥90 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) var AUC solríamfetóls u.þ.b. 1,5-, 2,3- og 4,4-falt hærra og t<sub>1/2</sub> lengdist u.þ.b. 1,2-, 1,9- og 3,9-falt hjá sjúklingum með væga (eGFR 60-89 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>), miðlungsmikla (eGFR 30-59 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) eða verulega (eGFR <30 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) skerðingu á nýrnastarfsemi, í sömu röð. Almennt urðu meðalgildi C<sub>max</sub> og miðgildi T<sub>max</sub> ekki fyrir áhrifum af skertri nýrnastarfsemi.

Samanborið við þátttakendur með eðlilega nýrnastarfsemi (eGFR ≥90 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) var AUC solríamfetóls u.þ.b. 6,2-falt hærra hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem ekki voru í blóðskilun og og 4,6-falt hærra hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem voru í blóðskilun og t<sub>1/2</sub> lengdist a.m.k. 13-falt. Ekki er mælt með notkun solríamfetóls handa sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi. Hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi fjarlægði blóðskilun að meðaltali 21% solríamfetóls.

#### *Aldur, kyn, kynþáttur*

Þýðisgreining á lyfjahvörfum benti til þess að innri skýribreytur fyrir aldur, kyn og kynþátt hafi ekki klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf solríamfetóls.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum á erfðaefni og frjósemi karla og kvenna.

Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta með daglegri gjöf með inntöku voru gerðar hjá músum (tímalengd 3 mánuðir, mörk um engin merkjanleg, skaðleg áhrif (NOAEL) 17 mg/kg/dag), rottum (tímalengd 6 mánuðir með 3 mánaða afturbatatímabili, NOAEL ekki staðfest, LOAEL 29 mg/kg/dag) og hundum (tímalengd 12 mánuðir með 3 mánaða afturbatatímabili, NOAEL ekki staðfest, lægstu mörk um merkjanleg, skaðleg áhrif (LOAEL) 8 mg/kg/dag). Öryggisþættir byggðir á AUC fyrir solríamfetól samkvæmt þessum rannsóknum (byggt á samanburði við klínískt AUC við ráðlagðan hámarksskammt handa mönnum sem nemur 150 mg/dag) voru < 1 fyrir mýs (byggt á NOAEL) og < 2 fyrir rottur og hunda (byggt á LOAEL), einkum vegna yfirdrífna lyfjafræðilegra áhrifa solríamfetóls á virkni miðtaugakerfisins.

Langtímarannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa verið gerðar á músum sem fengu meðferð með skömmtum sem námu 20, 65 og 200 mg/kg/dag af solríamfetóli til inntöku í allt að 104 vikur og hjá rottum sem fengu meðferð með skömmtum sem námu 35, 80 og 200 mg/kg/dag af solríamfetóli til inntöku í allt að 101 viku. Solríamfetól jók ekki tíðni æxlismyndunar í þessum ævilöngu prófunum á krabbameinsvaldandi áhrifum. Öryggismörk byggð á AUC við ráðlagðan hámarksdagskammt hjá mönnum (ráðlagður hámarksdagskammtur 150 mg/dag) voru u.þ.b. 7,8 hjá músum og u.þ.b. 20,7 hjá rottum. Í ljósi neikvæðra eiturverkana á erfðæfni og þess að tíðni æxlismyndunar var ekki aukin í rannsóknunum tveimur á krabbameinsvaldandi áhrifum, má draga þá ályktun að solríamfetól valdi ekki hættu á krabbameini hjá mönnum. Lifunarhlutfall hjá músum sem fengu solríamfetól (karldýr) lækkaði samanborið við samanburðarlyfin, að hámarki við skammt sem nam 65 mg/kg/dag (öryggismörk byggð á AUC við ráðlagðan hámarksdagskammt hjá mönnum voru u.þ.b. 2,9), en ekki hjá rottum sem fengu solríamfetól.

### Þroski fósturvísis/fósturs

Hugsanleg áhrif á þroska fósturvísis og fósturs voru rannsökuð hjá ungafullum rottum og kanínum. Eiturverkanir á fósturvísi og fóstur (fjölgun fangláta eftir hreiðrun hjá rottum, aukin tíðni frávik á beinagrind sem fólu í sér ranga samstillingu bringubeinsliða (sternebrae malalignment) hjá rottum og kanínum, snúna afturfætur og bogin bein hjá rottum og minnkaða fósturþyngd hjá báðum tegundum) og umhverfuset (situs inversus) hjá rottum kom eingöngu í ljós þegar um var að ræða eiturverkanir á móður (minnkuð líkamsþyngd). Ekki er hægt að ákvarða hvort eiturverkanir á fósturvísi voru afleiðing eiturverkana á móður eða bein áhrif solríamfetóls. Í rannsókn á dreifingu lyfs hjá þunguðum rottum fannst <sup>14</sup>C-solríamfetól í fósturhimnu (u.þ.b. tvöfalt meiri þéttni en í blóði), fylgju og í öllu fóstrinu (nánast sambærileg þéttni og í blóði) og því er ekki hægt að útiloka bein eituráhrif á fósturið. Hjá rottum eru útsetningarmörkin við NOAEL hvað varðar áhrif á móður og þroska lægri en útsetning hjá mönnum (0,6-0,7 á grundvelli AUC) við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn, en hjá kanínum eru útsetningarmörkin við NOAEL hvað varðar áhrif á móður og þroska < 6 (á grundvelli mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs).

### Þroski fyrir og eftir got

Útsetning (AUC) hjá rottum sem var 0,6-0,7 sinnum meiri en útsetning hjá mönnum (AUC) við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn, á meðgöngu og við mjólkurgjöf, olli eiturverkunum hjá móður og aukaverkunum á vöxt og þroska hjá afkvæminu. Við útsetningu (AUC) sem nam 8- til 12-faldri útsetningu hjá mönnum (AUC) við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn komu engin langtímaáhrif á nám og minni í ljós, en stuðlar fyrir mökun og þungun hjá afkvæmum voru lækkaðir.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni

Hýdroxýprópýlsellulósi  
Magnesíumsterat

#### Filmuhúð

Pólý(vínýlalkóhól)  
Magrógól  
Talkúm  
Títantvíoxíð (E171)  
Gult járnnoxíð (E172)

## **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

## **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

Glös eftir fyrstu opnun: 120 dagar.

## **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Pynnur: Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Glös: Notið innan 4 mánaða eftir fyrstu opnun. Geymið ílátið þétt lokað til varnar gegn raka.

## **6.5 Gerð íláts og innihald**

PVC/PCTFE/álþynna.

Pakkningar innihalda 7, 28 eða 56 filmuhúðaðar töflur.

Glas úr háþéttipólýetýleni (HDPE) með pólýprópýlen (PP) barnaöryggisloki með innfelldu kísilhlaupsþurrkefni. Hvert glas inniheldur 30 eða 100 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd  
5<sup>th</sup> Floor  
Waterloo Exchange  
Waterloo Road  
Dublin  
D04 E5W7  
Írland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

16. janúar 2020

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

16. janúar 2020

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.