

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sunosi 75 mg filmdragerade tabletter  
Sunosi 150 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

### Sunosi 75 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller solriamfetolhydroklorid motsvarande 75 mg solriamfetol.

### Sunosi 150 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller solriamfetolhydroklorid motsvarande 150 mg solriamfetol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

### Sunosi 75 mg filmdragerade tabletter

Gul till mörkgul avlång tablett, 7,6 mm x 4,4 mm, med ”75” inpräglad på ena sidan och brytskåra på andra sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

### Sunosi 150 mg filmdragerade tabletter

Gul avlång tablett, 9,5 mm x 5,6 mm, med ”150” inpräglad på ena sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Sunosi är avsett att användas för att öka vakenheten och minska dagsömnigheten hos vuxna patienter med narkolepsi (med eller utan kataplexi).

Sunosi är avsett att användas för att öka vakenheten och minska den uttalade dagsömnigheten (excessive daytime sleepiness, EDS) hos vuxna patienter med obstruktiv sömnapné (OSA) vars EDS inte har kunnat behandlas tillfredsställande med primär OSA-behandling, såsom kontinuerligt luftvägsövertryck (CPAP).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska sättas in av läkare med erfarenhet av behandling av narkolepsi eller OSA.

Sunosi ska inte användas för behandling av den underliggande luftvägsobstruktionen hos patienter med OSA. Dessa patienter ska fortsätta med sin primära OSA-behandling som tidigare.

Blodtryck och hjärtfrekvens ska mätas innan behandling med solriamfetol sätts in och kontrolleras med jämna mellanrum under behandlingen, särskilt efter en dosökning. Redan befintlig hypertoni ska vara under kontroll innan behandling med solriamfetol sätts in. Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med högre risk för MACE (major adverse cardiovascular event), särskilt patienter med befintlig hypertoni, patienter med känd kardiovaskulär eller cerebrovaskulär sjukdom samt äldre patienter.

Behovet av fortsatt behandling med solriamfetol ska bedömas med jämna mellanrum. Om en patient får förhöjt blodtryck eller ökad hjärtfrekvens som inte kan åtgärdas genom minskning av solriamfetoldosen eller annan lämplig läkemedelsbehandling ska utsättning av solriamfetol övervägas. Försiktighet ska iakttas vid användning tillsammans med andra läkemedel som höjer blodtryck och hjärtfrekvens (se avsnitt 4.5).

## Dosering

### *Narkolepsi*

Rekommenderad startdos är 75 mg en gång dagligen vid uppvaknandet. Om kliniskt befogat hos patienter med svårare sömnhetsstörning kan en startdos på 150 mg övervägas. Beroende på den kliniska responsen kan dosen titreras upp till högre nivå genom fördubbling av dosen med minst 3 dagars intervall. Rekommenderad maximal dos är 150 mg en gång dagligen.

### *OSA*

Rekommenderad startdos är 37,5 mg en gång dagligen vid uppvaknandet. Beroende på den kliniska responsen kan dosen titreras upp till högre nivå genom fördubbling av dosen med minst 3 dagars intervall. Rekommenderad maximal dos är 150 mg en gång dagligen.

Sunosi kan tas med eller utan föda.

Patienten bör inte ta Sunosi om det är mindre än 9 timmar kvar till sänggåendet eftersom läkemedlet kan påverka nattsömn.

### *Långtidsanvändning*

Behov av fortsatt behandling och lämplig dos ska utvärderas med jämna mellanrum vid längre tids behandling med solriamfetol.

## Särskilda patientgrupper

### *Äldre (>65 år)*

Begränsade uppgifter finns tillgängliga för äldre. Användning av lägre doser med noggrann övervakning ska övervägas för denna patientgrupp (se avsnitt 4.4). Solriamfetol elimineras främst via njurarna och eftersom sannolikheten för nedsatt njurfunktion är högre hos äldre patienter kan dosen behöva anpassas baserat på kreatininclearance hos dessa patienter.

### *Nedsatt njurfunktion*

Lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 60-89 ml/min): Ingen dosjustering behövs.

Måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-59 ml/min): Rekommenderad startdos är 37,5 mg en gång dagligen. Dosen kan ökas till högst 75 mg en gång dagligen efter 5 dagar.

Gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min): Rekommenderad dos är 37,5 mg en gång dagligen.

Terminal njursjukdom (kreatininclearance <15 ml/min): Solriamfetol rekommenderas inte till patienter med terminal njursjukdom.

### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för Sunosi för barn och ungdomar (<18 år) har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### Administreringssätt

Sunosi är avsett för oral användning.

För administrering av 37,5 mg-dosen kan 75 mg-tabletten halveras med hjälp av brytskåran.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Hjärtinfarkt under det senaste året, instabil angina pectoris, okontrollerad hypertoni, allvarlig hjärtarytmi och andra allvarliga hjärtproblem.
- Samtidig användning av monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) eller inom 14 dagar efter att behandling med MAO-hämmare har avslutats (se avsnitt 4.5).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Psykiska symtom

Solriamfetol har inte utvärderats hos patienter med pågående psykos eller bipolär sjukdom eller med anamnes på dessa sjukdomar. Försiktighet ska iakttas vid behandling av dessa patienter på grund av psykiska biverkningar som kan förvärra symtomen (t.ex. maniska episoder) av redan befintliga psykiska sjukdomar.

Patienter som behandlas med solriamfetol ska övervakas noga avseende biverkningar som ångest, sömnlöshet och irritabilitet. Dessa biverkningar var vanliga i början av behandlingen men tenderade att försvinna vid fortsatt behandling. Om symtomen kvarstår eller förvärras ska dosminskning eller utsättning övervägas.

#### Blodtryck och hjärtfrekvens

Analyser av data från kliniska prövningar visade att behandling med solriamfetol ökar systoliskt och diastoliskt blodtryck samt hjärtfrekvens på ett dosberoende sätt.

Epidemiologiska data visar att ett långvarigt förhöjt blodtryck ökar risken för en allvarlig kardiovaskulär händelse (MACE), såsom stroke, hjärtinfarkt och kardiovaskulär död. Ökningen av den absoluta risken är avhängig blodtryckshöjningen och den underliggande risken för MACE i den population som behandlas. Många patienter med narkolepsi eller OSA har multipla riskfaktorer för MACE såsom hypertoni, diabetes, hyperlipidemi och högt kroppsmasseindex (BMI).

Behandling av patienter med instabil kardiovaskulär sjukdom, allvarlig hjärtarytmi eller andra allvarliga hjärtproblem är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Patienter med måttlig eller grav njurfunktionsnedsättning kan löpa högre risk för förhöjt blodtryck och ökad hjärtfrekvens på grund av den längre halveringstiden för solriamfetol.

#### Missbruk

Man har i en studie analyserat Sunosis missbrukspotential hos människa och funnit att den är låg. Resultaten från denna kliniska studie visade att solriamfetol gav högre poäng för "Drug Liking" än placebo men generellt samma som eller lägre än fentermin (ett svagt stimulerande medel). Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med missbruk av stimulantia (t.ex. metylfenidat eller amfetamin) eller alkoholmissbruk i anamnesen. Dessa patienter ska övervakas med avseende på tecken på felaktig användning eller missbruk av solriamfetol.

## Trångvinkelglaukom

Mydriasis kan förekomma hos patienter som tar solriamfetol. Försiktighet rekommenderas hos patienter med förhöjt intraokulärt tryck eller med risk för trångvinkelglaukom.

## Fertila kvinnor och deras partner

Fertila kvinnor eller deras manliga partner måste använda en effektiv preventivmetod medan de tar solriamfetol (se avsnitt 4.6).

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts (se avsnitt 5.2).

Solriamfetol får inte administreras samtidigt som MAO-hämmare eller inom 14 dagar efter avslutad behandling med MAO-hämmare eftersom det kan öka risken för en hypertensiv reaktion (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning av läkemedel som höjer blodtryck och hjärtfrekvens ska ske med försiktighet (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som höjer dopaminnivåerna eller som binder direkt till dopaminreceptorer kan leda till farmakodynamiska interaktioner med solriamfetol. Samtidig användning av sådana läkemedel ska ske med försiktighet.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av solriamfetol hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Sunosi rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

#### Amning

Det är okänt om solriamfetol utsöndras i bröstmjolk. Djurstudier har visat att solriamfetol utsöndras i mjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Sunosi efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

#### Fertilitet

Solriamfetols effekter hos människa är okända. Djurstudier tyder inte på några direkta eller indirekt skadliga effekter på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Hos patienter som står på stabila doser solriamfetol förväntas mindre effekter på förmågan att framföra fordon. Yrsel och nedsatt uppmärksamhet kan förekomma efter administrering av solriamfetol (se avsnitt 4.8).

Patienter med onormal sömnhet som tar solriamfetol ska informeras om att deras vakenhet eventuellt inte återgår till det normala. Patienter med uttalad dagsömnhet, även patienter som tar solriamfetol, ska med jämna mellanrum undersökas avseende graden av sömnhet och i tillämpliga fall rekommenderas att undvika att framföra fordon eller ägna sig åt andra potentiellt farliga aktiviteter, särskilt i början av behandlingen och vid dosförändringar.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De biverkningar som oftast rapporterades var huvudvärk (11,1 %), illamående (6,6 %) och minskad aptit (6,8 %).

### Biverkningstabell

Biverkningsfrekvensen definieras enligt följande MedDRA-princip: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\,000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens
Metabolism och nutrition	Minskad aptit	Vanliga
Psykiska störningar	Ängest	Vanliga
	Sömlöshet	Vanliga
	Irritabilitet	Vanliga
	Bruxism	Vanliga
	Agitation	Mindre vanliga
	Rastlöshet	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanliga
	Yrsel	Vanliga
	Uppmärksamhetsstörning	Mindre vanliga
	Tremor	Mindre vanliga
Hjärtat	Hjärtklappning	Vanliga
	Takykardi	Mindre vanliga
Blodkärl	Hypertoni	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta	Vanliga
	Dyspné	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	Illamående	Vanliga
	Diarré	Vanliga
	Muntorrhet	Vanliga
	Buksmärtor	Vanliga
	Förstoppning	Vanliga
	Kräkningar	Vanliga
Hud och subkutan vävnad	Hyperhidros	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Nervositet	Vanliga
	Obehagskänslor i bröstet	Vanliga
	Smärtor i bröstet	Mindre vanliga
	Törst	Mindre vanliga
Undersökningar	Ökad hjärtfrekvens	Mindre vanliga
	Ökat blodtryck	Vanliga
	Viktminskning	Mindre vanliga

## Beskrivning av utvalda biverkningar:

### *Behandlingsinsättning*

De flesta av de biverkningar som oftast rapporterades visade sig inom de första 2 veckorna efter behandlingsinsättningen och gick hos majoriteten av patienterna tillbaka efter i median mindre än 2 veckor.

### *Dosberoende biverkningar*

I de 12 veckor långa kliniska prövningarna där man jämförde doserna 37,5 mg, 75 mg och 150 mg solriamfetol per dag med placebo, var följande biverkningar dosrelaterade: huvudvärk, illamående, minskad aptit, ångest, diarré och muntorrhet. Sambandet mellan dos och biverkningar var generellt detsamma hos OSA-patienter och narkolepsipatienter. Vissa biverkningar såsom ångest, sömnlöshet, irritabilitet och agitation var vanliga under behandlingsinsättningen men tenderade att gå tillbaka vid fortsatt behandling. Om dessa symtom kvarstår eller förvärras ska dosminskning eller utsättning av behandlingen övervägas (se avsnitt 4.4).

### *Behandlingsutsättning*

I de 12 veckor långa placebokontrollerade kliniska prövningarna avbröt 11 av de 396 patienter (3 %) som fick solriamfetol prövningen på grund av en biverkning, jämfört med 1 av de 226 patienter (<1 %) som fick placebo. De biverkningar som ledde till utsättning av behandlingen och inträffade hos fler än en patient som behandlades med solriamfetol och oftare än med placebo var ångest, hjärtklappning och rastlöshet, vilka samtliga inträffade med en frekvens på mindre än 1 %.

## Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

## **4.9 Överdoser**

Inga rapporter om överdosering av solriamfetol har förekommit i kliniska studier.

Hos friska frivilliga sågs en biverkning i form av lindrig tardiv dyskinesi och en biverkning i form av måttlig akatysi som inträffade vid supratherapeutiska doser på 900 mg. Symtomen försvann efter behandlingsutsättning.

Det finns ingen specifik antidot. Vid en oavsiktlig överdos ska symtomatisk och stödande medicinsk vård ges och patienterna övervakas noga efter behov.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: psykoanaleptika, centralt verkande sympatomimetika, ATC-kod: N06BA14

### Verkningsmekanism

Den verkningsmekanism hos solriamfetol som leder till ökad vakenhet hos patienter med uttalad dagsömnighet på grund av narkolepsi eller obstruktiv sömnapné är inte helt klarlagd. Effekten skulle dock kunna vara en följd av läkemedlets verkan som dopamin- och noradrenalinåterupptagshämmare (DNRI).

## Farmakodynamisk effekt

### *In vitro*-data

I ett experiment med bindning av radiomärkta ligander som utfördes med celler som uttryckte klonade humana receptorer/transportproteiner visade solriamfetol affinitet till dopamintransportören (replikat  $K_i = 6,3$  och  $14,2 \mu\text{M}$ ) och noradrenalintransportören (replikat  $K_i = 3,7$  och  $>10 \mu\text{M}$ ) men ingen märkbar affinitet till serotonintransportören. Solriamfetol hämmade dessa cellers återupptag av dopamin (replikat  $\text{IC}_{50}=2,9 \mu\text{M}$  respektive  $6,4 \mu\text{M}$ ) och noradrenalin ( $\text{IC}_{50}=4,4 \mu\text{M}$ ) men inte av serotonin.

### *In vitro*-data från djurstudier

Vid parenteral dosering som gav en tydlig vakenhetshöjande effekt hos råttor ökade solriamfetol de individuella dopaminnivåerna i striatum och noradrenalinivåerna i prefrontala cortex, och uppvisade ingen märkbar bindning till dopamin- eller noradrenalintransportörer hos råttor i ett autoradiografiexperiment.

## Klinisk effekt och säkerhet

### *Narkolepsi*

I Studie 1, en 12 veckor lång randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad parallellgruppsstudie, undersöktes effekten av solriamfetol hos vuxna patienter med narkolepsi (med eller utan kataplexi).

För att delta i denna studie var patienterna tvungna att vid baslinjen lida av uttalad dagsömnighet (minst 10 poäng på Epworth Sleepiness Scale [ESS]) samt ha problem med att hålla sig vakna (en genomsnittlig sömnlätens på mindre än 25 minuter) dokumenterat som medelvärde på av 40-minuters Maintenance of Wakefulness Test (MWT) i de första 4 prövningarna.

Effektmått var förändring från baslinjen till vecka 12 vad gällde förmågan att hålla sig vaken mätt som genomsnittlig sömnlätens på MWT, uttalad dagsömnighet mätt med ESS, samt mått på förbättring av patientens allmänna kliniska tillstånd bedömt med hjälp av skalan Patient Global Impression of Change (PGIc). ESS är en 8-punktsskala där patienten själv rapporterar sannolikheten för att somna under vanliga dagliga aktiviteter. PGIc är en 7-punktsskala som sträcker sig från ”mycket stor förbättring” till ”mycket stor försämring” där patienten bedömer hur denne upplever förändringen av sitt kliniska tillstånd.

Patienter med narkolepsi hade nedsatt vakenhet och uttalad dagsömnighet mätt med hjälp av genomsnittligt MWT-poäng för sömnlätens och ESS-poäng vid baslinjen (tabell 1). De flesta patienterna hade tidigare använt psykostimulantia. Ungefär hälften av patienterna hade kataplexi. Demografi och baslinjekaraktäristika var likartade mellan patienter med och utan kataplexi.

I denna studie randomiserades patienter med narkolepsi till solriamfetol 75 mg, 150 mg eller 300 mg (två gånger maximal rekommenderad daglig dos) eller placebo en gång dagligen. Vecka 12 uppvisade de patienter som randomiserats till 150 mg-dosen statistiskt signifikanta förbättringar på MWT och ESS (co-primära effektmått), liksom på PGIc (sekundärt huvudeffektmått), jämfört med placebo. De patienter som randomiserats till att få 75 mg uppvisade statistiskt signifikanta förbättringar på ESS men inte på MWT eller PGIc (tabell 1). Dessa effekter var dosberoende, observerades vecka 1 och kvarstod under hela studien (figur 1). Generellt sågs, vid samma doser, en mindre effekt hos patienter med svårare symtom vid baslinjen än hos dem med mindre svåra symtom. Vecka 12 uppvisade de patienter som randomiserats till 150 mg solriamfetol kvarstående förbättringar av vakenheten under dagen som var statistiskt signifikanta jämfört med placebo för var och en av de fem MWT-prövningarna, under cirka 9 timmar efter doseringen. Dosberoende förbättringar av förmågan att utföra dagliga aktiviteter observerades, mätt med hjälp av frågeformuläret Functional Outcomes of Sleep Questionnaire Short Version (FOSQ-10). Doser överstigande 150 mg dagligen ger inte tillräcklig effekttökning för att överväga de dosrelaterade biverkningarna.

Nattsömnen mättes med hjälp av polysomnografi och påverkades inte av solriamfetol.

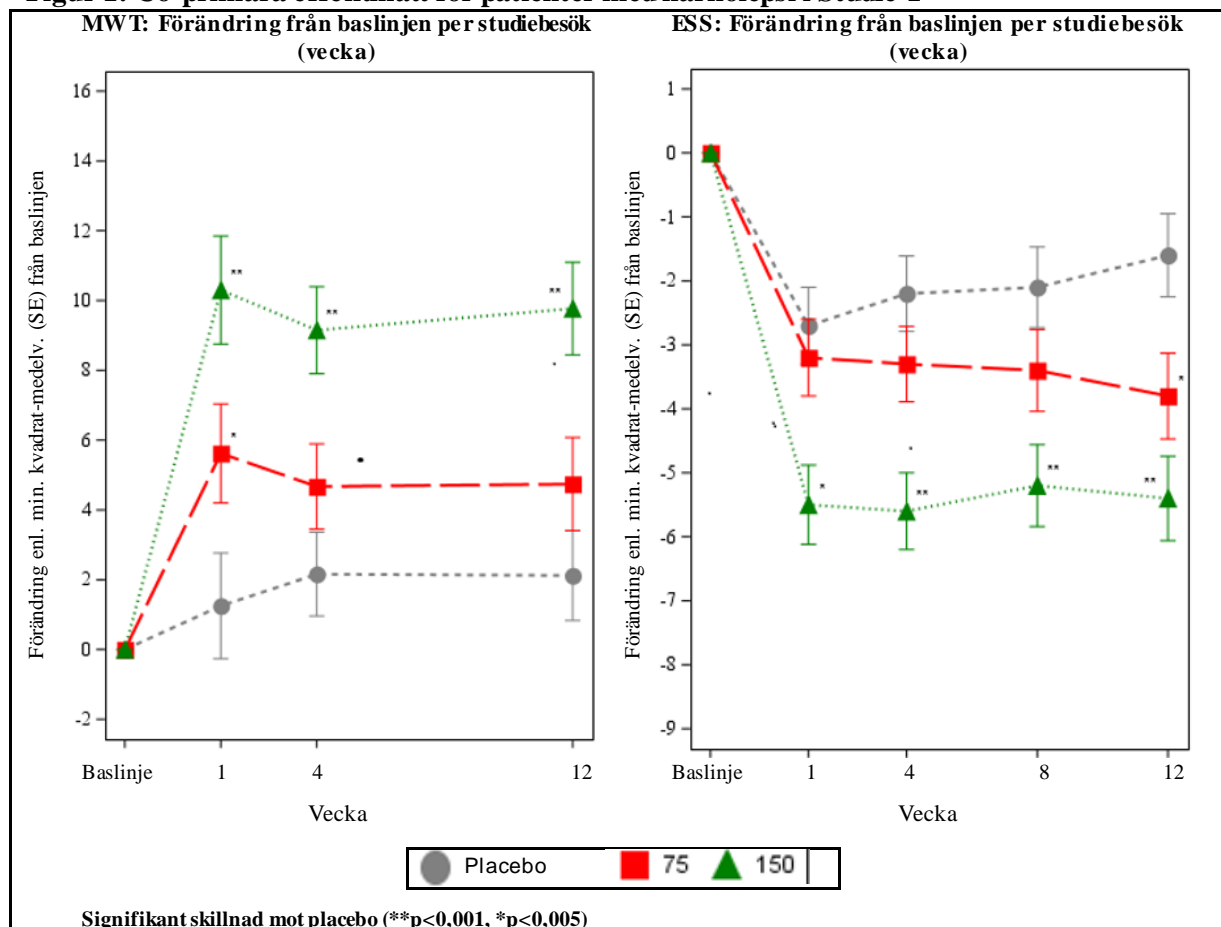
**Tabell 1. Översikt över effektresultat vecka 12 hos patienter med narkolepsi i Studie 1**

	<b>Behandlingsgrupp (N)</b>	<b>Medelpoäng vid baslinjen (SD)</b>	<b>Medelförändring från baslinjen</b>	<b>Skillnad mot placebo (95 % CI)</b>	<b>P-värde</b>
<b>MWT (min)</b>	<i>Studie 1</i>		<u>Minsta kvadrat-medelv. (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
<b>ESS</b>	<i>Studie 1</i>		<u>Min. kvadrat-medelv. (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
		<b>Procent patienter med förbättring*</b>		<b>Procentuell skillnad jämfört med placebo (95 % CI)</b>	<b>P-värde</b>
<b>PGIc</b>	<i>Studie 1</i>				
	Placebo (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 = standardavvikelse; SE = standardfel; min. kvadrat-medelv. = minsta kvadrat-medelvärde; skillnad mot placebo = skillnad i minsta kvadrat-medelvärde för förändringen från baslinjen mellan aktivt läkemedel och placebo. MWT-resultat har hämtats från de första 4 prövningarna av MWT och en positiv förändring från baslinjen innebär en förbättring av sömnlåten. På ESS innebär en negativ förändring från baslinjen en förbättring av dagsömnhet. \*Procent patienter med förbättring på PGIc omfattar patienter som rapporterade mycket stora, stora och minimala förbättringar; <sup>†</sup>Nominellt p-värde.



**Figur 1: Co-primära effektmått för patienter med narkolepsi i Studie 1**



### OSA

I Studie 2, en 12 veckor lång randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad parallellgruppsstudie, undersöktes effekten av solriamfetol hos vuxna patienter med OSA. Co-primära effektmått och sekundära huvudeffektmått i denna studie var desamma som i Studie 1. Studie 3 var en 6 veckor lång, dubbelblind, placebokontrollerad studie med randomiserad utsättning, där man undersökte effekten av solriamfetol hos vuxna patienter med OSA. Effektmåtten i den randomiserade utsättningsperioden var förändring av MWT och ESS från den randomiserade utsättningsperiodens början till dess slut, samt försämring av allmänt kliniskt tillstånd bedömt med PGIC.

För att kunna delta i båda studierna var patienterna tvungna att lida av uttalad dagsömnighet (ESS-poäng  $\geq 10$ ) och ha svårt att hålla sig vakna (genomsnittlig sömnlätens  $< 30$  minuter dokumenterat genom medelvärdet från de första 4 prövningarna av MWT) vid baslinjen. Patienterna inkluderades i studien om de: 1) vid inskrivning använde en primärbehandling mot OSA (oavsett följsamhet); 2) tidigare hade använt en primärbehandling i minst en månad med minst en dokumenterad justering av behandlingen; eller 3) hade opererats i ett försök att behandla den underliggande obstruktionen. Patienterna uppmanades att fortsätta ta sin nuvarande primärbehandling mot OSA med samma dosering under hela studien. Patienter uteslöts endast baserat på sin primärbehandling om de hade nekat till att prova en primärbehandling som CPAP, en oral apparatur eller ett kirurgiskt ingrepp för att behandla den underliggande obstruktionen.

I Studie 2 hade patienter med OSA nedsatt vakenhet och uttalad dagsömnighet (excessive daytime sleepiness, EDS), visat med hjälp av genomsnittligt MWT-poäng för sömnlätens respektive ESS-poäng vid baslinjen (tabell 2). Ungefär 71 % av patienterna följde sin primärbehandling (dvs.  $\geq 4$  timmar per natt under  $\geq 70$  % av nätterna). Demografi och baslinjekaraktäristika var likartade mellan patienterna oavsett följsamhet till primärbehandlingen av OSA: Vid baslinjen användes primärbehandling mot OSA av cirka 73 % av patienterna. Av dessa använde 92 % luftvägsövertryck (PAP).

Patienterna randomiserades till solriamfetol 37,5 mg, 75 mg, 150 mg, 300 mg (två gånger maximal rekommenderad daglig dos) eller placebo en gång dagligen. Vecka 12 uppvisade de patienter som randomiserats till 75 mg- och 150 mg-grupperna statistiskt signifikanta förbättringar på MWT och ESS (co-primära effektmått), liksom på PGIc (sekundärt huvudeffektmått) jämfört med placebo (tabell 2). De patienter som randomiserats till 37,5 mg solriamfetol uppvisade statistiskt signifikanta förbättringar på MWT och ESS. Dessa effekter observerades vecka 1, kvarstod under hela studien och var dosberoende (figur 2). Vecka 12 uppvisade de patienter som randomiserats till 75 mg och 150 mg Sunosi kvarstående förbättringar av vakenheten under dagen som var statistiskt signifikanta jämfört med placebo för var och en av de fem MWT-prövningarna, under cirka 9 timmar efter doseringen. Dosberoende förbättringar av förmågan att utföra dagliga aktiviteter observerades, mätt med hjälp av FOSQ-10. Doser överstigande 150 mg dagligen ger inte tillräcklig effektökning för att överväga de dosrelaterade biverkningarna.

Nattsömnen mättes med hjälp av polysomnografi och påverkades inte av solriamfetol i Studie 2. Inga kliniskt betydelsefulla förändringar hos patienter som använde primärbehandling mot OSA observerades i någon behandlingsgrupp under den 12 veckor långa studien. Följsamhet/icke-följsamhet till primärbehandlingen mot OSA verkade inte påverka effekten.

I Studie 3 var demografi och sjukdomskaraktäristika vid baslinjen liknande studiepopulationens i Studie 2. Behandlingen inleddes med 75 mg en gång dagligen och kunde titreras upp en dosnivå i intervall om minst 3 dagar, beroende på effekt och tolerabilitet, till 150 mg eller 300 mg. Dosen kunde även titreras ner till 75 mg eller 150 mg. Förbättringen kvarstod hos patienterna som behandlades med solriamfetol, medan de placebobehandlade patienterna försämrades (skillnad i minsta kvadrat-medelvärde 11,2 minuter på MWT och -4,6 på ESS, båda  $p < 0,0001$ ) under den randomiserade utsättningsperioden efter 4 veckor med öppen behandling. Färre patienter som behandlades med solriamfetol rapporterade försämring på PGIc (procentuell skillnad -30 %,  $p = 0,0005$ ).

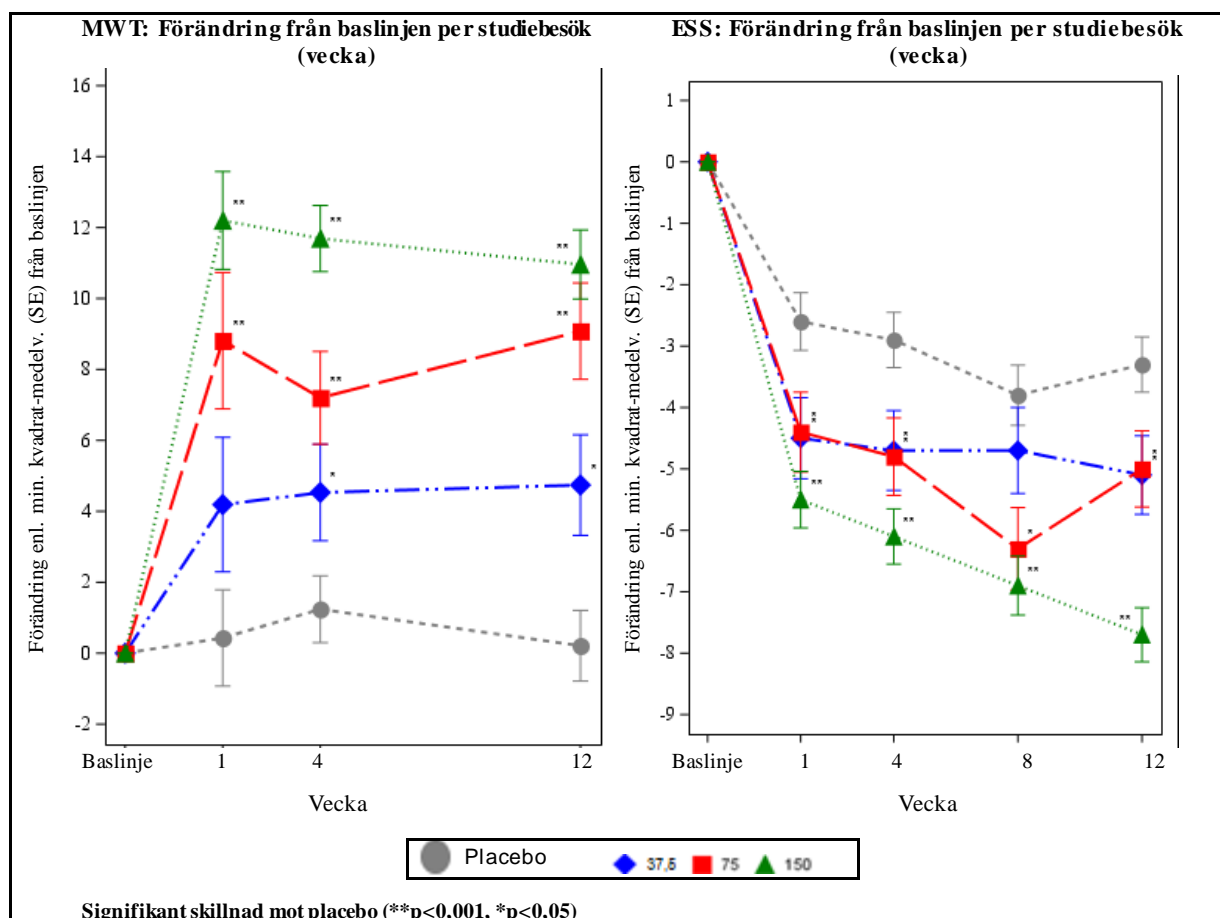
**Tabell 2. Översikt över effektresultat vecka 12 hos patienter med OSA i Studie 2**

	Behandlingsgrupp (N)	Medelpoäng vid baslinjen (SD)	Medelförändring från baslinjen	Skillnad mot placebo (95 % CI)	P-värde
<b>MWT (min)</b>			<u>Min. kvadrat-medelv. (SE)</u>		
	Placebo (114)	12,58 (7,14)	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>			<u>Min. kvadrat-medelv. (SE)</u>		
	Placebo (114)	15,6 (3,32)	-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

	Behandlingsgrupp (N)	Medelpoäng vid baslinjen (SD)	Medelförändring från baslinjen	Skillnad mot placebo (95 % CI)	P-värde
		Procent patienter med förbättring*		Procentuell skillnad jämfört med placebo (95 % CI)	P-värde
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= standardavvikelse; SE = standardfel; min. kvadrat-medelv. = minsta kvadrat-medelvärde; skillnad mot placebo = skillnad i minsta kvadrat-medelvärde för förändringen från baslinjen mellan aktivt läkemedel och placebo. MWT -resultat har hämtats från de första 4 prövningarna av MWT och en positiv förändring från baslinjen innebär en förbättring av sömnlåten. På ESS innebär en negativ förändring från baslinjen en förbättring av dagsömnighet. \*Procent patienter med förbättring på PGIc omfattar patienter som rapporterade mycket stora, stora och minimala förbättringar.

Figur 2: Co-primära effektmått för patienter med OSA i Studie 2



#### Långtidseffekt vid narkolepsi och OSA

I Studie 4 undersöktes långsiktig säkerhet och kvarstående effekt vid upp till 1 års behandling med solriamfetol. I studien ingick en 2-veckorsperiod med randomiserad utsättning samt en placebokontrollerad period efter minst 6 månaders behandling med solriamfetol. Deltagare var vuxna patienter med narkolepsi eller OSA som tidigare genomfört en prövning.

Effektmåten i den randomiserade utsättningsperioden var förändring av ESS från den randomiserade utsättningsperiodens början till dess slut, samt försämring av allmänt kliniskt tillstånd bedömt med PGIc. Dosinitiering och titrering var identiska med i Studie 3.

Förbättringen kvarstod hos patienterna som behandlades med solriamfetol, medan de placebobehandlade patienterna försämrades (skillnad i minsta kvadrat-medelvärde -3,7 på ESS,  $p < 0,0001$ ) under den randomiserade utsättningsperioden efter minst 6 månader med öppen behandling. Färre patienter som behandlades med solriamfetol rapporterade försämring på PGIC (procentuell skillnad -36,2 %,  $p < 0,0001$ ). Dessa resultat visar på långvarig effekt vid fortsatt behandling med solriamfetol, och en minskad behandlingsnytta när behandlingen avbryts.

Hos patienter som använde en primärbehandling mot OSA i början av studien förändrades inte denna primärbehandling under långtidsstudien.

### Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Sunosi för en eller flera grupper av den pediatrika populationen från 6 till under 18 år för symtomatisk behandling av uttalad dagsömnighet vid narkolepsi (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Den orala biotillgängligheten för solriamfetol är cirka 95 %. Maximal plasmakoncentration uppnås efter median  $T_{max}$  på 2 timmar (intervall 1,25 till 3 timmar) vid fasta.

Intag av solriamfetol samtidigt med en fettrik måltid resulterade i minimala förändringar av  $C_{max}$  och AUC, dock fördröjdes  $T_{max}$  med cirka 1 timme. Resultaten visar att solriamfetol kan tas med eller utan föda.

### Distribution

Skenbar distributionsvolym för solriamfetol är cirka 198,7 l, vilket tyder på omfattande vävnadsdistribution utanför kärlsystemet. Plasmaproteinbindningsgraden varierade från 13,3 % till 19,4 % vid solriamfetolkoncentrationer från 0,059 till 10,1 µg/ml i plasma hos människa. Genomsnittlig blod/plasma-kvot för koncentrationen varierade mellan 1,16 och 1,29, vilket tyder på att solriamfetol endast i liten utsträckning binds till blodkroppar.

### Metabolism

Solriamfetol metaboliseras minimalt hos människa.

### *Interaktioner*

Med undantag av en svag hämning av CYP2D6 ( $IC_{50}$  på 360 µM), är solriamfetol inte substrat till eller hämmare av något av de viktigare CYP-enzymerna och inducerar inte CYP1A2, 2B6, 3A4 eller UGT1A1 vid kliniskt relevanta koncentrationer. Solriamfetol verkar inte vara substrat till eller hämmare av membrantransportörerna P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 eller OAT3. Solriamfetol utsöndras främst i oförändrad form i urinen och är ett substrat med låg affinitet till flera renala katjontransportörer av den aktiva substansen, utan någon stark affinitet till någon av de enskilda transportörer som testades (OCT2, MATE1, OCTN1 och OCTN2). Solriamfetol hämmar inte de renala transportörerna OCT1, MATE2-K, OCTN1 eller OCTN2 men är en svag hämmare av OCT2 ( $IC_{50}$  på 146 µM) and MATE1 ( $IC_{50}$  på 211 µM). Dessa resultat sammantagna visar att kliniskt relevanta farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner är osannolika hos patienter som tar solriamfetol.

### Eliminering

Skenbar genomsnittlig halveringstid för elimineringen av solriamfetol är 7,1 timmar, och skenbar total clearance är cirka 19,5 l/timme. Renal clearance för solriamfetol är cirka 18,2 l/timme.

I en massbalansstudie på människa återfanns cirka 95 % av dosen i urinen som oförändrat solriamfetol och 1 % eller mindre återfanns som den lilla inaktiva metaboliten N-acetyl-solriamfetol. Renal clearance utgör majoriteten av skenbar total clearance och var cirka 3 gånger högre än kreatininclearance, vilket tyder på att aktiv tubulär sekretion av modersubstansen sannolikt är den viktigaste elimineringsvägen.

### Linjäritet/icke-linjäritet

Solriamfetol uppvisar en linjär farmakokinetik inom det kliniska dosintervallet. Steady state uppnås på 3 dagar. Administrering av 150 mg en gång dagligen förväntas ge en minimal ackumulering av solriamfetol (1,06 gånger exponeringen vid en engångsdos).

### Särskilda patientgrupper

#### *Nedsatt njurfunktion*

Jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion ( $eGFR \geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), var AUC för solriamfetol cirka 1,5, 2,3 och 4,4 gånger högre, och  $t_{1/2}$  ökade cirka 1,2, 1,9 och 3,9 gånger hos patienter med lätt ( $eGFR$  60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), måttlig ( $eGFR$  30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) respektive grav ( $eGFR < 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) njurfunktionsnedsättning. Medelvärde för  $C_{max}$  och medianvärdet för  $T_{max}$  påverkades i regel inte av nedsatt njurfunktion.

Jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion ( $eGFR \geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), var AUC för solriamfetol cirka 6,2 respektive 4,6 gånger högre hos patienter med terminal njursjukdom (ESRD) som inte genomgick hemodialys respektive hos patienter med ESRD som genomgick hemodialys, och  $t_{1/2}$  ökade minst 13 gånger. Solriamfetol rekommenderas inte till patienter med ESRD. Hos patienter med ESRD kunde i genomsnitt 21 % av solriamfetol avlägsnas genom hemodialys.

#### *Ålder, kön och etnicitet*

Populationsfarmakokinetiska analyser visade att kovariater som ålder, kön och etnicitet inte har några kliniskt relevanta effekter på solriamfetols farmakokinetik.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende gentoxicitet samt fertilitet hos män och kvinnor visade inte några särskilda risker för människa.

Toxicitetsstudier med daglig peroral administrering har utförts på mus (i 3 månader, NOAEL 17 mg/kg/dag), råttor (i 6 månader med en 3 månader lång återhämningsperiod, NOAEL ej fastställt, LOAEL 29 mg/kg/dag) och hund (i 12 månader med en 3 månader lång återhämningsperiod, NOAEL ej fastställt, LOAEL 8 mg/kg/dag). I dessa studier var AUC-baserade säkerhetsfaktorer för solriamfetol (baserade på jämförelse med klinisk AUC vid maximal rekommenderad dos till människa på 150 mg/dag) <1 för mus (baserat på NOAEL) och <2 för råttor och hund (baserat på LOAEL), främst orsakat av kraftigare farmakologiska effekter av solriamfetol på centrala nervsystemet.

Långsiktiga karcinogenicitetsstudier har utförts på möss som behandlats med oralt solriamfetol i doserna 20, 65 och 200 mg/kg/dag i upp till 104 veckor, samt på råttor som behandlats med oralt solriamfetol i doserna 35, 80 och 200 mg/kg/dag i upp till 101 veckor. Solriamfetol ökade inte incidensen av neoplastiska fynd i dessa analyser av livslång karcinogenicitet. AUC-baserade säkerhetsmarginaler vid den högsta dosen för maximal rekommenderad dos till människa (MRHD, 150 mg/dag) var cirka 7,8 hos mus och 20,7 hos råttor. Grundat på frånvaron av gentoxicitet och ingen ökad tumörincidens i någon av karcinogenicitetsstudierna kan man dra slutsatsen att solriamfetol inte utgör någon karcinogen risk för människa. I jämförelse med kontrollgrupper var överlevnadsfrekvensen lägre hos solriamfetolbehandlade (han-)möss, maximal vid dosen 65 mg/kg/dag (AUC-baserad säkerhetsmarginal vid MRHD cirka 2,9), men inte hos solriamfetolbehandlade råttor.

## Embryofetal utveckling

Möjliga effekter på den embryofetala utvecklingen undersöktes hos dräktiga råttor och kaniner. Embryofetal toxicitet (ökade postimplantationsförluster hos råttor, ökad incidens av skelettmisbildningar, bland annat felställda bröstbenssegment [sternebrae] hos råttor och kanin, roterade bakben och krökta skelettben hos råttor samt minskad fostervikt hos båda arterna) och situs inversus hos råttor sågs endast vid toxicitet hos moderdjuret (minskad kroppsvikt). Det går inte att avgöra om embryotoxiciteten var en följd av den toxiska verkan på moderdjuret eller en direkt effekt av solriamfetol. I en distributionsstudie på dräktiga råttor detekterades <sup>14</sup>C-solriamfetol i fosterhinnorna (cirka dubbelt så hög halt som i blodet), placenta och hela fostret (nära blodkoncentrationen), varför en direkt toxisk effekt på fostret inte kan uteslutas. Hos råttor är exponeringsmarginalerna vid NOAEL för moderdjur och fosterutveckling lägre än exponeringen hos människa (0,6–0,7 baserat på AUC) vid MRHD, medan exponeringsmarginalerna hos kanin vid NOAEL för moderdjur och fosterutveckling är <6 (baserat på kroppsytan i mg/m<sup>2</sup>).

## Prenatal och postnatal utveckling

Hos råttor resulterade exponeringsnivåer (AUC) som var 0,6–0,7 högre än exponeringen hos människa (AUC) vid MRHD under dräktighet och laktation i toxicitet hos moderdjuret och skadliga effekter på avkommans tillväxt och utveckling. Vid en exponering (AUC) som var 8 till 12 gånger exponeringen (AUC) hos människa vid MRHD sågs inga långvariga effekter på inlärningsförmåga eller minne, men parnings- och dräktighetsindex för avkomman var lägre.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tabletkärna

Hydroxipropylcellulosa  
Magnesiumstearat

#### Filmdragering

Polyvinylalkohol  
Makrogol  
Talk  
Titandioxid (E 171)  
Gul järnoxid (E 172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år  
Hållbarhet efter burkens öppnande: 120 dagar

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Blister: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Burkar: Används inom 4 månader efter öppnandet. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PCTFE/aluminiumblister.

Förpackningar om 7, 28 eller 56 filmdragerade tabletter.

Burk av högdensitetspolyeten (HDPE) med barnskyddande lock av polypropen (PP) och kiselgel som torkmedel. En burk innehåller 30 eller 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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 FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

16 januari 2020

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

16 januari 2020

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.