



▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, den Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Rubrik «Unerwünschte Wirkungen».

SUNOSI®

Zusammensetzung

Wirkstoffe

Solriamfetolhydrochlorid

Hilfsstoffe

Hydroxypropylcellulose, Magnesiumstearat

Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Macrogola, Talkum, Titandioxid (E 171), Eisenoxid gelb (E 172)

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

SUNOSI 75 mg Filmtabletten

Gelbe bis dunkelgelbe längliche Tablette, mit der Prägung «75» auf der einen Seite und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite, teilbar.

1 Filmtablette enthält 89,25 mg Solriamfetolhydrochlorid entsprechend 75 mg Solriamfetol.

SUNOSI 150 mg Filmtabletten

Gelbe längliche Tablette, mit der Prägung «150» auf einer Seite.

1 Filmtablette enthält 178,50 mg Solriamfetolhydrochlorid entsprechend 150 mg Solriamfetol.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

SUNOSI wird zur Verbesserung des Wachzustandes und zur Reduktion übermässiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA) angewendet,

deren übermässige Schläfrigkeit während des Tages mit der primären Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte.

SUNOSI wird zur Verbesserung des Wachzustandes und zur Reduktion übermässiger Schläfrigkeit bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie angewendet.

Anwendungsbeschränkungen

SUNOSI ist nicht für eine kausale Behandlung (Primärtherapie) einer zugrunde liegenden Atemwegsobstruktion mit OSA indiziert. Vor Behandlung einer exzessiven Tagesschläfrigkeit mit SUNOSI muss eine primäre OSA-Therapie (z. B. CPAP) für eine angemessene Dauer eingeleitet oder zumindest versucht worden sein. Die primäre OSA-Therapie soll während der Behandlung mit SUNOSI fortgesetzt werden. SUNOSI ist kein Ersatz für eine primäre OSA-Therapie.

Dosierung/Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt bzw. einer Ärztin eingeleitet werden, der bzw. die Erfahrung in der Behandlung von Narkolepsie oder OSA hat.

SUNOSI 75 mg Filmtabletten mit der Prägung «75» auf der einen Seite und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite. Eine Dosis von 37,5 mg kann erreicht werden, indem eine 75-mg-Tablette an der Bruchkerbe in zwei Hälften geteilt wird.

SUNOSI 150 mg Filmtabletten mit der Prägung «150» auf einer Seite.

SUNOSI kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Einnahme von SUNOSI weniger als 9 Stunden vor dem Zubettgehen ist zu vermeiden, da es den Nachtschlaf stören kann.

Dosierung

Narkolepsie

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 75 mg einmal täglich morgens nach dem Aufwachen. Bei Patienten mit stärker ausgeprägter Schläfrigkeit kann eine Anfangsdosis von 150 mg in Betracht gezogen werden, wenn es klinisch angezeigt ist.

Je nach klinischem Ansprechen kann die Dosis durch Verdoppelung im Abstand von mindestens 3 Tagen auf eine höhere Dosisstärke titriert werden; die empfohlene Tageshöchstdosis beträgt 150 mg einmal täglich.

OSA

SUNOSI wird zur Behandlung der zugrunde liegenden Atemwegsobstruktion bei Patienten mit OSA nicht empfohlen. In diesen Patienten soll die primäre OSA-Therapie beibehalten werden.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 37,5 mg einmal täglich morgens nach dem Aufwachen. Je nach klinischem Ansprechen kann die Dosis durch Verdoppelung im Abstand von mindestens 3 Tagen auf eine höhere Dosisstärke titriert werden; die empfohlene Tageshöchstdosis beträgt 150 mg einmal täglich.

Langzeitanwendung: Die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung und die angemessene Dosierung sollten bei Patienten, denen SUNOSI verordnet wurde, während einer längerfristigen Behandlung in regelmässigen Abständen überprüft werden.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Leichte Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 60–89 ml/min): Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Mässige Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30–59 ml/min): Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 37,5 mg einmal täglich. Die Dosis kann nach 7 Tagen auf maximal 75 mg einmal täglich erhöht werden.

Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min): Die empfohlene Dosis beträgt 37,5 mg einmal täglich.

Terminale Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min): SUNOSI wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz empfohlen.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Ältere Patienten

Von allen Patienten, die in den klinischen Studien zu Narkolepsie und OSA mit SUNOSI behandelt wurden, waren 13 % (125/935) mindestens 65 Jahre alt.

Zwischen älteren und jüngeren Patienten wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in Bezug auf die Sicherheit oder Wirksamkeit beobachtet.

Solriamfetol wird vorwiegend über die Nieren ausgeschieden. Da bei älteren Patienten das Vorliegen einer verminderten Nierenfunktion wahrscheinlicher ist, muss die Dosis unter Umständen entsprechend der Kreatinin-Clearance dieser Patienten angepasst werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von SUNOSI bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) ist bisher noch nicht erwiesen.

Es wurden keine klinischen Studien zur Anwendung von SUNOSI bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der in der Rubrik «Hilfsstoffe» genannten Hilfsstoffe.
- Gleichzeitige Anwendung von Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) oder Anwendung innerhalb von 14 Tagen nach Beendigung einer MAO-Hemmer-Behandlung (siehe Rubrik «Interaktionen»).
- Myokardinfarkt innerhalb des letzten Jahres, instabile Angina Pectoris, unkontrollierte Hypertonie, schwerwiegende Herzrhythmusstörungen und andere schwerwiegende Herzprobleme. Sunosi wurde in Patienten mit schwerwiegenden Herzproblemen nicht untersucht (siehe Rubrik «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Psychiatrische Symptome

SUNOSI wurde bei Patienten mit anamnestisch bekannter oder gleichzeitig vorliegender Psychose oder bipolarer Störung nicht untersucht. Bei der Behandlung solcher Patienten ist Vorsicht geboten, da psychiatrische Nebenwirkungen auftreten können, die Symptome (z. B. manische Episoden) vorbestehender psychiatrischer Erkrankungen verschlimmern können.

Patienten, die mit SUNOSI behandelt werden, sind sorgfältig auf Nebenwirkungen wie z. B. Angst, Schlaflosigkeit und Reizbarkeit zu überwachen, die vorbestehende psychiatrische Erkrankungen oder Symptome verschlimmern können. Diese Nebenwirkungen wurden häufig zu Beginn der Behandlung beobachtet, tendierten aber dazu, bei fortgesetzter Behandlung abzuklingen. Bei Andauern oder Verschlimmerung dieser Symptome ist eine Dosisreduktion oder das Absetzen der Behandlung zu erwägen.

Blutdruck und Herzfrequenz

Auswertungen von Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass die Behandlung mit SUNOSI zu dosisabhängigen Anstiegen von systolischem Blutdruck, diastolischem Blutdruck und Herzfrequenz führt.

In den 12-wöchigen kontrollierten Studien bei Patienten mit Narkolepsie oder OSA waren die mittleren Blutdruck- und Herzfrequenzveränderungen im Tagesverlauf, die im Dosisbereich 37,5, 75 und 150 mg beobachtet wurden, im Vergleich zu Placebo dosisabhängig. Bei Patienten mit Narkolepsie lagen die mittleren Veränderungen von Baseline bis Woche 12 beim systolischen Blutdruck zwischen -1,2 und -0,1 mmHg, beim diastolischen Blutdruck zwischen 1,0 und 1,8 mmHg und bei der Herzfrequenz zwischen -0,3 und 1,6 Schlägen pro Minute. Bei Patienten mit OSA lagen die mittleren

Veränderungen von Baseline bis Woche 12 beim systolischen Blutdruck zwischen 0,6 und 1,9 mmHg, beim diastolischen Blutdruck zwischen 0,1 und 0,7 mmHg und bei der Herzfrequenz zwischen 0,5 und 2,2 Schlägen pro Minute. Individuell wurden Blutdruck- oder Herzfrequenzveränderungen beobachtet, die über diese mittleren Bereiche hinausgingen.

Patienten mit mässiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung können aufgrund der verlängerten Halbwertszeit von SUNOSI ein höheres Risiko eines Blutdruck- und Herzfrequenzanstiegs haben. Vor Beginn der Behandlung mit SUNOSI sollte der Blutdruck gemessen und eine allfällige Hypertonie unter Kontrolle gebracht werden. Während der Behandlung ist der Blutdruck regelmässig zu kontrollieren und eine neu aufgetretene Hypertonie sowie Exazerbationen einer vorbestehenden Hypertonie sind zu behandeln. Bei der Behandlung von Patienten mit einem erhöhten Risiko schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (major adverse cardiovascular events, MACE), insbesondere Patienten mit bekannten kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankungen, Patienten mit vorbestehender Hypertonie und älteren Patienten, ist Vorsicht geboten. Bei der Anwendung zusammen mit anderen Arzneimitteln, die den Blutdruck und die Herzfrequenz erhöhen, ist Vorsicht geboten (siehe «Interaktionen»).

Die Notwendigkeit einer Weiterbehandlung mit SUNOSI ist regelmässig zu prüfen. Wenn bei einem Patienten Blutdruck- oder Herzfrequenzanstiege auftreten, die durch eine Dosisreduktion von SUNOSI oder durch eine andere angemessene medizinische Intervention nicht unter Kontrolle gebracht werden können, ist das Absetzen von SUNOSI in Betracht zu ziehen.

Missbrauch

SUNOSI wurde in einer Humanstudie zum Missbrauchspotenzial untersucht und zeigte ein geringes Missbrauchspotenzial. Die Ergebnisse dieser klinischen Studie zeigten, dass SUNOSI höhere Punktwerte für die Attraktivität des Arzneimittels («Drug Liking») erzielte als Placebo, aber generell vergleichbare oder niedrigere Punktwerte als Phentermin (ein schwaches Stimulans). Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit anamnestisch bekanntem Substanzmissbrauch; diese Patienten sollten auf Anzeichen für einen nichtbestimmungsgemässen Gebrauch oder Missbrauch von SUNOSI überwacht werden.

Abhängigkeit

In einer Langzeitstudie zur Sicherheit und Wirksamkeitserhaltung wurden die Wirkungen eines abrupten Absetzens von SUNOSI nach mindestens 6-monatiger SUNOSI-Therapie bei Patienten mit Narkolepsie oder OSA untersucht. Die Wirkungen eines abrupten Absetzens von SUNOSI wurden zudem in den 2-wöchigen Sicherheitsnachbeobachtungszeiträumen der Phase-3-Studien untersucht. Es ergaben sich keine Hinweise darauf, dass das abrupte Absetzen von SUNOSI bei einzelnen Studienteilnehmern zu einem konsistenten Muster unerwünschter Ereignisse führte, das auf eine körperliche Abhängigkeit oder Entzugserscheinungen schliessen liess.

Engwinkelglaukom

Bei Patienten, die SUNOSI einnehmen, kann Mydriasis auftreten. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit erhöhtem intraokulärem Druck oder Risiko eines Engwinkelglaukoms.

Interaktionen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Interaktionen durchgeführt (siehe Rubrik «Pharmakokinetische Interaktionen»).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die den Blutdruck und die Herzfrequenz erhöhen, ist Vorsicht geboten (siehe Rubrik «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

SUNOSI darf nicht gleichzeitig mit MAO-Hemmern oder innerhalb von 14 Tagen nach Beendigung einer Behandlung mit MAO-Hemmern angewendet werden, da es das Risiko einer hypertensiven Reaktion erhöhen kann (siehe Rubrik «Kontraindikationen»).

Dopaminerge Arzneimittel, die zu einem Anstieg des Dopaminspiegels führen oder direkt an Dopaminrezeptoren binden, können zu pharmakodynamischen Interaktionen mit SUNOSI führen. Interaktionen von SUNOSI mit dopaminergen Arzneimitteln wurden nicht untersucht. Bei Anwendung von SUNOSI zusammen mit dopaminergen Arzneimitteln ist Vorsicht geboten.

Pharmakokinetische Interaktionen

Es wurden keine klinischen Studien zu Interaktionen von Solriamfetol mit anderen Arzneimitteln durchgeführt.

Abgesehen von einer schwachen CYP2D6-Hemmung (IC_{50} von 360 μ M) ist Solriamfetol kein Substrat oder Inhibitor eines der wichtigen CYP-Enzyme (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4) und bewirkt keine Induktion der CYP-Enzyme 1A2, 2B6, 3A4 oder UGT1A1 in klinisch relevanten Konzentrationen. Solriamfetol scheint kein Substrat oder Inhibitor von Membrantransportern wie P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 oder OAT3 zu sein. Solriamfetol wird vorwiegend unverändert im Urin ausgeschieden und ist ein Substrat mit geringer Affinität von mehreren renalen kationischen Wirkstofftransportern ohne eine starke Affinität für einen der untersuchten einzelnen Transporter (OCT2, MATE1, OCTN1 und OCTN2). Solriamfetol ist kein Inhibitor der renalen Transporter OCT1, MATE2-K, OCTN1 oder OCTN2 und nur ein schwacher Inhibitor von OCT2 (IC_{50} von 146 μ M) und MATE1 (IC_{50} von 211 μ M). Diese Ergebnisse lassen insgesamt darauf schliessen, dass klinisch relevante pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkungen bei Patienten, die Solriamfetol einnehmen, unwahrscheinlich sind.

Schwangerschaft, Stillzeit

Schwangerschaft

Frauen im gebärfähigen Alter und deren männliche Partner müssen während der Einnahme von Solriamfetol eine wirksame Empfängnisverhütung praktizieren.

Es gibt keine oder keine hinreichenden Daten zur Anwendung von Solriamfetol bei Schwangeren. In tierexperimentellen Studien traten maternale sowie Embryo- und Fetotoxizität und teratogene Wirkungen bei Ratten und Kaninchen auf (siehe «Präklinische Daten»). Da das potenzielle Risiko für den Menschen nicht bekannt ist, darf SUNOSI während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Solriamfetol beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Solriamfetol in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. SUNOSI darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Die Wirkungen von Solriamfetol beim Menschen sind nicht bekannt. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe «Präklinische Daten»).

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

SUNOSI hat einen geringen Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen.

Patienten mit ungewöhnlich starker Schläfrigkeit, die SUNOSI einnehmen, sollten darauf hingewiesen werden, dass Ihre Wachheit möglicherweise nicht mehr auf das normale Niveau zurückkehrt. Patienten mit übermässiger Tagesschläfrigkeit, einschliesslich der mit SUNOSI behandelten, sind in Bezug auf den Grad ihrer Schläfrigkeit häufig zu untersuchen und gegebenenfalls darauf hinzuweisen, dass sie das Führen von Fahrzeugen oder andere Aktivitäten mit möglichem Gefahrenpotenzial meiden sollen, insbesondere zu Beginn der Behandlung oder nach einer Dosisänderung.

Unerwünschte Wirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von SUNOSI wurde bei 935 Patienten (im Alter von 18 bis 75 Jahren) mit Narkolepsie oder OSA untersucht. In den 12-wöchigen placebokontrollierten Studien wurden 396 dieser Patienten mit SUNOSI in den Dosierungen 37,5 mg (nur OSA), 75 mg und 150 mg einmal täglich behandelt. Die nachfolgend dargestellten Informationen basieren auf den gepoolten 12-wöchigen placebokontrollierten Studien bei Patienten mit Narkolepsie oder OSA.

Tabellarische Auflistung der unerwünschten Wirkungen

Die Häufigkeit der unerwünschten Wirkungen ist gemäss der folgenden MedDRA-Häufigkeitskonvention angegeben: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1'000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10'000$, $< 1/1'000$); sehr selten ($< 1/10'000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Unerwünschte Wirkungen	Häufigkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetit vermindert	Häufig
Psychiatrische Erkrankungen	Angst	Häufig
	Schlaflosigkeit	Häufig
	Reizbarkeit	Häufig
	Zähneknirschen	Häufig
	Agitiertheit	Gelegentlich
	Unruhe	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig
	Schwindelgefühl	Häufig
	Aufmerksamkeitsstörungen	Gelegentlich
	Tremor	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Palpitationen	Häufig
	Tachykardie	Gelegentlich
Gefässerkrankungen	Hypertonie	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Häufig
	Dyspnoe	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Häufig
	Diarrhö	Häufig
	Mundtrockenheit	Häufig
	Abdominalschmerz	Häufig
	Obstipation	Häufig
	Erbrechen	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hyperhidrosis	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gefühl der Zerfahrenheit	Häufig
	Brustkorbbeschwerden	Häufig
	Brustkorbschmerz	Gelegentlich
	Durst	Gelegentlich
Untersuchungen	Herzfrequenz erhöht	Gelegentlich
	Blutdruck erhöht	Häufig
	Gewicht erniedrigt	Gelegentlich

Beschreibung spezifischer unerwünschter Wirkungen und Zusatzinformationen

Behandlungsbeginn

Die Mehrheit der am häufigsten gemeldeten unerwünschten Wirkungen trat innerhalb der ersten 2 Wochen nach Behandlungsbeginn auf. Bei den meisten Patienten klangen sie nach einer medianen Dauer von weniger als 2 Wochen ab.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Nach der Marktzulassung gab es Berichte über Überempfindlichkeitsreaktionen, bei denen mindestens eines der folgenden Symptome auftrat: erythematöser Hautausschlag, Ausschlag, Urtikaria.

Dosisabhängige unerwünschte Wirkungen

In den 12-wöchigen klinischen Studien, in denen Dosen von 37,5 mg, 75 mg und 150 mg/Tag SUNOSI mit Placebo verglichen wurden, traten folgende unerwünschte Wirkungen dosisabhängig auf: Kopfschmerzen, Übelkeit, verminderter Appetit, Angst, Diarrhö und Mundtrockenheit. Die Dosis-Wirkungs-Beziehungen waren bei Patienten mit OSA und Patienten mit Narkolepsie im Allgemeinen vergleichbar.

Behandlungsabbruch

In den 12-wöchigen placebokontrollierten klinischen Studien brachen 11 der 396 mit SUNOSI behandelten Patienten (3 %) die Behandlung wegen einer unerwünschten Wirkung ab, verglichen mit 1 von 226 Patienten (< 1 %) unter Placebo. Die unerwünschten Wirkungen, die zum Behandlungsabbruch führten und bei mehr als einem mit SUNOSI behandelten Patienten und mit einer höheren Rate als unter Placebo auftraten, waren Angst (2/396; < 1 %), Palpitationen (2/396; < 1 %) und Unruhe (2/396; < 1 %).

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von grosser Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdacht einer Nebenwirkung über das Online-Portal EIViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch.

Überdosierung

In den klinischen Studien wurden keine Fälle von Überdosierung von SUNOSI berichtet.

Anzeichen und Symptome

Bei gesunden Probanden traten als unerwünschte Wirkungen eine leichte tardive Dyskinesie sowie eine mässige Akathisie nach einer supratherapeutischen Dosis von 900 mg auf. Die Symptome verschwanden nach dem Absetzen der Behandlung.

Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot für SUNOSI. Durch Hämodialyse wurden bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz etwa 21 % einer Dosis von 75 mg entfernt. Im Fall einer versehentlichen Überdosierung ist symptomatisch und unterstützend zu behandeln und die Patienten sind sorgfältig zu überwachen, wie es im jeweiligen Fall angezeigt ist.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code

N06BA14

Wirkungsmechanismus

Der Wirkungsmechanismus von Solriamfetol zur Verbesserung der Wachheit bei Patienten mit übermässiger Tagesschläfrigkeit im Zusammenhang mit Narkolepsie oder obstruktiver Schlafapnoe ist nicht geklärt. Wahrscheinlich wird seine Wirksamkeit jedoch durch seine Aktivität als Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (dopamine and norepinephrine reuptake inhibitor, DNRI) vermittelt.

Pharmakodynamik

Pharmakodynamische Wirkungen

In-vitro-Daten

In experimentellen Untersuchungen zur Radioligandenbindung mit Zellen, die klonierte menschliche Rezeptoren/Transporter exprimieren, zeigte Solriamfetol eine Affinität für den Dopamin- (replizierte $K_i = 6,3$ bzw. $14,2 \mu\text{M}$) und Noradrenalin-Transporter (replizierte $K_i = 3,7 \mu\text{M}$ bzw. $> 10 \mu\text{M}$), aber keine relevante Affinität für den Serotonin-Transporter. Solriamfetol hemmte die Wiederaufnahme von Dopamin (replizierte $\text{IC}_{50} = 2,9$ bzw. $6,4 \mu\text{M}$) und Noradrenalin ($\text{IC}_{50} = 4,4 \mu\text{M}$), jedoch nicht die von Serotonin durch diese Zellen. Solriamfetol besitzt keine relevante Bindungsaffinität für den Serotonin-Transporter ($K_i = 81,5 \mu\text{M}$) und hemmt die Serotonin-Wiederaufnahme nicht ($\text{IC}_{50} > 100 \mu\text{M}$).

Solriamfetol bindet an 5HT1A-Rezeptoren und Alpha-2A- und Alpha-2B-Adrenozeptoren. Die Bindung an 5HT1A-Rezeptoren ist mit einer schwachen agonistischen Aktivität verbunden; die Bindung an Alpha-2A- und Alpha-2B-Rezeptoren ist jedoch gemessen an zellbasierten *In-vitro*-Untersuchungen nicht mit einer funktionalen Aktivität verbunden.

Solriamfetol besitzt keine relevante Bindungsaffinität für Dopamin-, Serotonin-, Noradrenalin-, GABA-, Adenosin-, Histamin-, Orexin-, Benzodiazepin-, muskarinische Acetylcholin- oder nikotinische Acetylcholinrezeptoren.

In-vivo-Daten von Tieren

In parenteralen Dosen, die bei Ratten deutliche, die Wachheit fördernde Wirkungen hatten, erhöhte Solriamfetol die individuellen Dopamin-Spiegel im Striatum und die Noradrenalin-Spiegel im präfrontalen Kortex und zeigte in einem Autoradiografie-Experiment keine relevante Bindung an den Dopamin- und Noradrenalin-Transporter der Ratte.

Kardiale Elektrophysiologie

Die Wirkung von SUNOSI auf das QT-/QTcF-Intervall wurde bei gesunden Probanden untersucht. Bei einer supratherapeutischen Dosis des 6-Fachen der empfohlenen Höchstdosis verlängert SUNOSI das QTcF-Intervall nicht in klinisch relevantem Masse.

Klinische Wirksamkeit

Narkolepsie

Studie 1, eine 12-wöchige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie, untersuchte die Wirksamkeit von SUNOSI bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie).

Für die Aufnahme in diese Studie mussten die Patienten eine übermässige Schläfrigkeit während des Tages (einen Punktwert von 10 oder höher auf der Epworth Sleepiness Scale [ESS]) aufweisen und Schwierigkeiten haben, wach zu bleiben (mittlere Schlaf latenz von weniger als 25 Minuten), dokumentiert anhand des Mittelwerts der ersten 4 Tests des 40-minütigen Maintenance of Wakefulness Tests (MWT) bei Baseline.

Die Wirksamkeitsparameter waren die Veränderung von Baseline bis Woche 12 in Bezug auf: die Fähigkeit, wach zu bleiben, gemessen anhand der mittleren Schlaf latenz gemäss MWT, übermässige Schläfrigkeit während des Tages, gemessen mittels ESS, und Besserung des klinischen Gesamtzustandes gemäss Bewertung nach der Skala für Patient Global Impression of Change (PGIc). Die ESS ist ein 8 Punkte umfassendes Messinstrument für die vom Patienten selbst berichtete Wahrscheinlichkeit für das Einschlafen bei normalen alltäglichen Aktivitäten. Die PGIc-Skala ist eine 7 Punkte umfassende Skala, die von «sehr deutlich gebessert» bis «sehr viel schlechter» reicht und die vom Patienten selbst berichtete Veränderung seines klinischen Zustandes misst.

Patienten mit Narkolepsie waren charakterisiert durch beeinträchtigte Wachheit und übermäßige Schläfrigkeit während des Tages, wie anhand des mittleren Punktwerts für die Schlaflatenz des Baseline-MWT und anhand des Baseline-ESS-Punktwerts festzustellen war. Die meisten Patienten hatten zuvor Psychostimulanzien angewendet. Bei insgesamt etwa der Hälfte der Patienten lag eine Kataplexie vor; die demografischen Merkmale und die Ausgangsmerkmale von Patienten mit Kataplexie und Patienten ohne Kataplexie waren vergleichbar.

In dieser Studie wurden insgesamt 239 Patienten mit Narkolepsie randomisiert einer Behandlung mit SUNOSI (75 mg, 150 mg oder 300 mg [das Doppelte der empfohlenen Tageshöchstosis]) oder Placebo einmal täglich zugewiesen. Patienten, denen die 150-mg-Dosis zugewiesen worden war, erhielten an den ersten 3 Tagen 75 mg, bevor die Dosis auf 150 mg erhöht wurde. In Woche 12 zeigten Patienten, die randomisiert der 150-mg-Dosis zugewiesen worden waren, statistisch signifikante Besserungen des MWT (Differenz des Behandlungseffekts: 7,7 Minuten) und der ESS (Differenz des Behandlungseffekts: 3,8 Punkte) sowie des PGlc (wichtiger sekundärer Endpunkt) im Vergleich zu Placebo. Die randomisiert der 75-mg-Dosis zugewiesenen Patienten zeigten eine statistisch signifikante Besserung der ESS, jedoch nicht des MWT oder PGlc. Diese Wirkungen waren dosisabhängig; die Wirkung war in Woche 1 zu beobachten und blieb über die Dauer der Studie hinweg erhalten. Im Allgemeinen wurde bei Patienten mit stärker ausgeprägter Schläfrigkeit bei Baseline eine geringere Wirkung bei gleicher Dosierung beobachtet als bei Patienten mit weniger stark ausgeprägter Schläfrigkeit. In Woche 12 zeigten Patienten, die randomisiert einer Behandlung mit 150 mg SUNOSI zugewiesen wurden, bei jedem der 5 MWT-Tests anhaltende Verbesserungen der Wachheit während des Tages, die im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant waren und einen Zeitraum von etwa 9 Stunden nach Einnahme der Dosis umfassten. Es wurden dosisabhängige Besserungen der Fähigkeit zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten beobachtet, die anhand des Functional Outcomes of Sleep Questionnaire Short Version (FOSQ-10) gemessen wurden.

Der mittels Polysomnografie gemessene nächtliche Schlaf wurde durch die Anwendung von SUNOSI nicht beeinträchtigt.

OSA

Die Wirksamkeit von SUNOSI in Bezug auf die Verbesserung der Wachheit und Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei Patienten mit OSA wurde in einer 12-wöchigen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (Studie 2) bei Erwachsenen mit OSA nachgewiesen. Die co-primären Wirksamkeitsendpunkte waren die Veränderung von Baseline bis Woche 12 in Bezug auf MWT und ESS. Ein vordefinierter sekundärer Endpunkt war der Prozentsatz der Patienten mit einer Besserung (minimale, deutliche oder sehr deutliche) in Woche 12, gemessen anhand der PGlc-Skala.

Insgesamt 476 Patienten mit OSA wurden randomisiert einer Behandlung mit Solriamfetol (37,5 mg, 75 mg, 150 mg oder 300 mg) oder Placebo einmal täglich zugewiesen. In Woche 12 zeigten Patienten, die randomisiert den Behandlungsarmen mit 75 mg und 150 mg zugewiesen worden waren, statistisch signifikante Besserungen der co-primären Endpunkte MWT (Differenz des Behandlungseffekts: 8,9 Minuten bzw. 10,7 Minuten) und ESS (Differenz des Behandlungseffekts: 1,7 Punkte bzw. 4,5 Punkte) sowie des PGlc (wichtiger sekundärer Endpunkt) im Vergleich zu Placebo. Patienten, die auf eine Dosis von 37,5 mg Solriamfetol randomisiert worden waren, zeigten statistisch signifikante Besserungen des MWT (Differenz des Behandlungseffekts: 4,5 Minuten) und der ESS (Differenz des Behandlungseffekts: 1,9 Punkte) im Vergleich zu Placebo. Diese Wirkungen waren in Woche 1 zu beobachten, blieben über die Dauer der Studie hinweg erhalten und waren dosisabhängig. Die Veränderung des Prozentsatzes der Patienten mit einer Besserung gemäss PGlc war bei den Dosierungen 75 mg und 150 mg im Vergleich zu Placebo ebenfalls statistisch signifikant. Es wurden dosisabhängige Besserungen der Fähigkeit zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten beobachtet, die anhand des FOSQ-10 gemessen wurden.

Die demografischen Merkmale und die Krankheitsmerkmale bei Baseline waren zwischen den mit SUNOSI und Placebo behandelten Gruppen vergleichbar. Das mediane Alter betrug 55 Jahre (Bereich 20 bis 75 Jahre), 37 % waren Frauen, 76 % waren europäischer Abstammung, 19 % waren Afroamerikaner und 4 % waren asiatischer Abstammung.

Der mittels Polysomnografie gemessene nächtliche Schlaf wurde durch die Anwendung von SUNOSI in Studie 2 nicht beeinträchtigt. Die Compliance der Patienten mit einer OSA-Primärtherapie war zu Baseline in den Placebo- und SUNOSI-Behandlungsgruppen vergleichbar und veränderte sich während des 12-wöchigen Studienzeitraums in keiner der Behandlungsgruppen.

Langzeitdaten

Die Erhaltung der Wirkung von SUNOSI in Bezug auf die Verbesserung der Wachheit und Reduktion übermässiger Schläfrigkeit während des Tages bei Patienten mit Narkolepsie oder OSA wurde in zwei placebokontrollierten Studien mit randomisierter Entzugsphase untersucht.

Studie 3 war eine 6-wöchige, multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Entzugsstudie bei 174 erwachsenen Patienten mit diagnostizierter OSA. Die co-primären Wirksamkeitsendpunkte waren die Veränderung des MWT und der ESS vom Anfang bis zum Ende der randomisierten Entzugsphase. Während einer 2-wöchigen, unverblindeten Titrationsphase wurde die SUNOSI-Therapie der Patienten mit einer Dosis von 75 mg einmal täglich begonnen und auf die maximal tolerierte Dosis (zwischen 75 mg und 300 mg pro Tag) erhöht. In dieser Dosierung setzten die Patienten die Therapie über eine 2-wöchige Phase mit stabiler Dosis fort. Am Ende dieser Phase mit stabiler Dosis wurden 124 Patienten, die von einer «deutlichen» oder «sehr deutlichen» Besserung auf der PGlc-Skala berichteten und Besserungen von MWT und ESS zeigten, in eine

doppelblinde Entzugsphase aufgenommen, wo sie randomisiert im Verhältnis 1:1 entweder der weiteren Behandlung mit SUNOSI in der Dosierung, die sie in der Phase mit stabiler Dosis erhalten hatten, oder der Umstellung auf Placebo zugewiesen wurden. Verglichen mit den Patienten, die die SUNOSI-Therapie fortsetzten, kam es bei den mit Placebo behandelten Patienten gemessen an MWT und ESS zu einer statistisch signifikanten Verschlechterung der Schläfrigkeit.

Studie 4 war eine 52-wöchige, unverblindete Studie bei 638 Patienten mit Narkolepsie oder OSA, die bereits eine frühere Studie abgeschlossen hatten. Während einer 2-wöchigen, unverblindeten Titrationsphase wurde die SUNOSI-Therapie der Patienten mit einer Dosis von 75 mg einmal täglich begonnen und auf die maximal tolerierte Dosis (zwischen 75 mg und 300 mg pro Tag) erhöht. Diese Dosis nahmen die Patienten in einer anschließenden unverblindeten Behandlungsphase über 38 (Patienten, die zuvor an Studie 1 und 2 teilgenommen hatten) oder 50 (alle anderen Patienten) Wochen ein. Die Studie umfasste auch eine 2-wöchige randomisierte Entzugsphase. Nach 6 Monaten der Behandlung mit stabiler Dosis wurden 282 Patienten (79 mit Narkolepsie und 203 mit OSA) in die randomisierte Entzugsphase aufgenommen. Die Patienten wurden randomisiert im Verhältnis 1:1 entweder der weiteren Behandlung mit SUNOSI in der Dosierung, die sie in der Erhaltungsphase erhalten hatten, oder der Umstellung auf Placebo zugewiesen. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung des ESS-Punktwerts vom Anfang bis zum Ende der randomisierten Entzugsphase. Die mit SUNOSI behandelten Patienten zeigten eine anhaltende Besserung, während sich bei den mit Placebo behandelten Patienten während der randomisierten Entzugsphase nach mindestens 6 Monaten unverblindeter Behandlung eine Verschlechterung einstellte (LS-Mittelwert-Unterschied von -3,7 auf der ESS; $p < 0,0001$). Von den mit SUNOSI behandelten Patienten meldeten weniger eine Verschlechterung des PGIC (prozentualer Unterschied von -36,2 %; $p < 0,0001$).

Die Ergebnisse von Studie 4 belegten eine langfristige Erhaltung der Wirksamkeit durch die Fortsetzung der SUNOSI-Behandlung sowie eine Umkehr des Behandlungsnutzens bei Absetzen dieser Behandlung. Bei den Patienten, die zu Beginn der Studie eine Primärtherapie gegen OSA anwendeten, wurde keine Änderung in Bezug auf die Anwendung der OSA-Primärtherapie während der Langzeitstudie vorgenommen.

Pharmakokinetik

Absorption

Die orale Bioverfügbarkeit von Solriamfetol beträgt etwa 95 %, wobei nach einer medianen T_{max} von 2 Stunden (Bereich 1,25 bis 3 Stunden) unter Nüchternbedingungen die Spitzenkonzentrationen im Plasma erreicht werden.

Die Einnahme von Solriamfetol mit einer fettreichen Mahlzeit führte zu nur minimalen Veränderungen der C_{max} und AUC; jedoch war beim Erreichen der T_{max} eine Verzögerung von etwa 1 Stunde zu beobachten.

Distribution

Das scheinbare Verteilungsvolumen von Solriamfetol beträgt etwa 199 l, was auf eine umfangreiche Gewebeverteilung hindeutet, die über das vaskuläre Kompartiment hinausgeht. Die Plasmaproteinbindung über den Solriamfetol-Konzentrationsbereich von 0,059 bis 10,1 µg/ml im menschlichen Plasma lag bei 13,3 % bis 19,4 %. Das mittlere Blut-Plasma-Konzentrationsverhältnis reichte von 1,16 bis 1,29, was darauf hindeutet, dass Solriamfetol nur in geringem Umfang an Blutzellen bindet.

Metabolismus

Solriamfetol unterliegt beim Menschen nur einer minimalen Metabolisierung.

Elimination

Die scheinbare mittlere Eliminationshalbwertszeit von Solriamfetol beträgt 7,1 Stunden und die scheinbare Gesamtclearance liegt bei etwa 19,5 l/h. Die renale Clearance von Solriamfetol beträgt ungefähr 18,2 l/h.

In einer Massenbilanzstudie am Menschen wurden etwa 95 % der Dosis im Urin als unverändertes Solriamfetol wiedergefunden und höchstens 1 % der Dosis wurde in Form des unbedeutenden inaktiven Metaboliten N-Acetylsolriamfetol wiedergefunden. Die renale Clearance stellte den grössten Teil der scheinbaren Gesamtclearance dar und übertraf die Kreatinin-Clearance um etwa das 3-Fache, was darauf hindeutet, dass die aktive tubuläre Sekretion der Muttersubstanz wahrscheinlich der Haupteliminationsweg ist.

Linearität/Nicht-Linearität

Solriamfetol zeigt über den Dosisbereich von 42 bis 1'008 mg (etwa das 0,28- bis 6,7-Fache der empfohlenen Höchstdosis) eine lineare Pharmakokinetik. Der Steady State (Fließgleichgewicht) wird in 3 Tagen erreicht, und die einmal tägliche Anwendung von 150 mg wird wahrscheinlich zu einer minimalen Akkumulation von Solriamfetol (das 1,06-Fache der Exposition nach einer Einzeldosis) mit C_{max} - und AUC_{tau} -Werten von 835 ng/ml bzw. 8'874 ng*h/ml führen.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Eine populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass die intrinsischen Kovariablen Alter, Geschlecht und ethnische Abstammung keine klinisch relevanten Wirkungen auf die Pharmakokinetik von Solriamfetol haben.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Solriamfetol bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht.

Nierenfunktionsstörungen

Im Vergleich zu Personen mit normaler Nierenfunktion ($eGFR \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) war die AUC von Solriamfetol bei Patienten mit leichter ($eGFR 60\text{--}89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), mässiger ($eGFR 30\text{--}59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) bzw. schwerer ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) Nierenfunktionsstörung um das etwa 1,5-, 2,3- bzw. 4,4-Fache höher und die $t_{1/2}$ stieg um das etwa 1,2-, 1,9- bzw. 3,9-Fache an. Im Allgemeinen wurden die mittleren C_{max} - und die medianen T_{max} -Werte von der Nierenfunktionsstörung nicht beeinflusst.

Im Vergleich zu Personen mit normaler Nierenfunktion ($eGFR \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) war die AUC von Solriamfetol bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ohne Hämodialyse und bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz mit Hämodialyse um ungefähr das 6,2- bzw. 4,6-Fache höher und die $t_{1/2}$ um mindestens das 13-Fache höher. Die Anwendung von SUNOSI bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wird nicht empfohlen. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wurden durchschnittlich 21 % Solriamfetol bei der Hämodialyse entfernt.

Leberfunktionsstörungen

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Präklinische Daten

Basierend auf den konventionellen Studien zur Genotoxizität sowie zur männlichen und weiblichen Fertilität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Toxizität bei wiederholter Gabe

Studien zur Untersuchung der Toxizität nach Mehrfachgabe mit täglicher oraler Applikation wurden an Mäusen (Dauer 3 Monate, NOAEL [No Observed Adverse Effect Level] 17 mg/kg/Tag), Ratten (Dauer 6 Monate mit 3-monatiger Erholungszeit, NOAEL nicht etabliert; LOAEL [Lowest Observed Adverse Effect Level] 29 mg/kg/Tag) und Hunden (Dauer 12 Monate mit 3-monatiger Erholungszeit, NOAEL nicht etabliert, LOAEL 8 mg/kg/Tag) durchgeführt. Die aus diesen Studien abgeleiteten AUC-basierten Sicherheitsfaktoren für Solriamfetol (basierend auf einem Vergleich mit der klinischen AUC bei der höchsten empfohlenen Humandosis von 150 mg/Tag) waren < 1 bei Mäusen (basierend auf der NOAEL) und < 2 bei Ratten und Hunden (basierend auf der LOAEL), was hauptsächlich auf übersteigerte pharmakologische Wirkungen von Solriamfetol auf die ZNS-Aktivität zurückzuführen ist.

Kanzerogenität

Kanzerogenitätsstudien wurden an Mäusen durchgeführt, die bis zu 104 Wochen lang mit oralen Solriamfetol-Dosen von 20, 65 und 200 mg/kg/Tag behandelt wurden, und an Ratten, die bis zu 101 Wochen lang mit oralen Solriamfetol-Dosen von 35, 80 und 200 mg/kg/Tag behandelt wurden. Solriamfetol erhöhte die Inzidenz neoplastischer Befunde in diesen lebenslangen Kanzerogenitätsstudien nicht. Die AUC-basierten Sicherheitsmargen für die Hochdosis betragen, verglichen mit der empfohlenen Höchstdosis für den Menschen (MRHD, 150 mg/Tag), etwa 7,8 bei Mäusen und etwa 20,7 bei Ratten. Angesichts der negativen Genotoxizität und eines fehlenden Anstiegs der Tumorinzidenz in beiden Kanzerogenitätsstudien kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass Solriamfetol kein kanzerogenes Risiko für den Menschen darstellt. Im Vergleich zu den Kontrollen war die Überlebensrate bei den mit Solriamfetol behandelten (männlichen) Mäusen erniedrigt, maximal bei einer Dosis von 65 mg/kg/Tag (AUC-basierte Sicherheitsmarge zur MRHD etwa 2,9), nicht jedoch bei den mit Solriamfetol behandelten Ratten.

Reproduktionstoxizität

Embryofetale Entwicklung

Mögliche Wirkungen auf die embryofetale Entwicklung wurden bei trächtigen Ratten und Kaninchen untersucht. Eine embryofetale Toxizität (erhöhte Postimplantationsverluste bei Ratten, erhöhte Inzidenz von Skelettanomalien, darunter Fehlstellung der Sternebrae, Hinterbeinrotation, Knochendeformation und Situs inversus bei Ratten sowie Fehlstellung der Sternebrae bei Kaninchen und vermindertes Körpergewicht der Feten bei beiden Spezies) war bei beiden Spezies nur zu beobachten, wenn eine Toxizität für die Muttertiere vorlag (verminderte Körpergewichte bei beiden Spezies). Ob die Embryotoxizität eine Folge der maternalen Toxizität war oder eine direkte Wirkung von Solriamfetol, lässt sich nicht bestimmen. In einer Verteilungsstudie an trächtigen Ratten wurde ¹⁴C-Solriamfetol in der fetalen Membran (ungefähr in doppelter Konzentration wie im Blut), in der Plazenta und im gesamten Fetus (in annähernd gleicher Konzentration wie im Blut) nachgewiesen und daher kann eine direkte toxische Wirkung auf den Fetus nicht ausgeschlossen werden. Bei Ratten liegen die Margen für die Exposition, bezogen auf den NOAEL für die Muttertiere und den Entwicklungsprozess, unterhalb der Exposition des Menschen bei der MRHD (0,6- bis 0,7-fach basierend auf der AUC), während die Margen für die Exposition bei Kaninchen, bezogen auf den NOAEL für die Muttertiere und den Entwicklungsprozess, < 6 sind (basierend auf mg/m² Körperoberfläche).

Pränatale und postnatale Entwicklung

Bei Ratten führten Expositionen (AUC) von mehr als dem 0,6- bis 0,7-Fachen der Exposition (AUC) des Menschen bei der MRHD während der Trächtigkeit und Laktation zu maternaler Toxizität und nachteiligen Wirkungen auf Wachstum und Entwicklung der Nachkommen. Bei Expositionen (AUC)

vom 8- bis 12-Fachen der humanen Exposition (AUC) bei der MRHD wurden keine Langzeitauswirkungen auf Lernen und Gedächtnis beobachtet, aber die Paarungs- und Trächtigkeitsindizes der Nachkommen waren vermindert.

Weitere Daten

Studien an Jungtieren

In einer zulassungsrelevanten Toxizitätsstudie an jungen Ratten wurde Solriamfetol ab dem 21. bis zum 111. Lebenstag einmal täglich oral mit der Schlucksonde verabreicht. Am Ende der Behandlung und in einer 10-wöchigen Erholungsphase wurden Mortalität, leichte klinische Anzeichen, reduziertes Körpergewicht und reduzierte Körpergewichtszunahmen, reduzierte Futteraufnahme, verzögerte Geschlechtsreife bei Weibchen sowie erhöhte Serumphosphorspiegel beobachtet. Es gab keine Solriamfetol-bedingten Wirkungen auf Verhaltensbewertungen, Östruszyklus, Paarung und Fruchtbarkeit, Augenuntersuchungen, Hämatologie oder Gerinnung, makroskopische Nekropsiebefunde, Ovar- und Uterusuntersuchungen, Spermauntersuchungen, Organgewichte, Femurlängen oder Histopathologie. Eine ausführliche neuropathologische Untersuchung ergab keine Veränderungen des Hirngewichts, der makroskopischen Hirnmessungen, der hirmorphometrischen Messungen, der histopathologischen Befunde im Gehirn, Rückenmark, den Hirnnerven, den Spinalganglien, den dorsalen und ventralen Spinalnerven, den peripheren Nerven, den Skelettmuskeln oder den Augen. Bezüglich der allgemeinen Toxizität ist die Dosis ohne schädliche Wirkung (NOAEL) bei juvenilen Ratten mit Plasmaexpositionen (AUC) beim Menschen assoziiert, die etwa dem Zweifachen der Exposition unter der empfohlenen Höchstdosis entsprechen. Das Verhältnis von Ratten- zu Humanexposition (AUC) auf dem Niveau ohne beobachtete schädliche Wirkung auf Wachstum und Entwicklung beträgt etwa 24 und 2,4 für Männchen bzw. Weibchen.

Sonstige Hinweise

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 25°C lagern.

Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

Hinweise für die Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Zulassungsnummer

68177 (Swissmedic)

Packungen

SUNOSI 75 mg: Packung mit 28 Filmtabletten (teilbar) [B]

SUNOSI 150 mg: Packung mit 28 Filmtabletten [B]

ZulassungsinhaberIn

Clinipace AG
Chriesbaumstrasse 2
8604 Volketswil
Zürich
Schweiz

HerstellerIn

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
Irland

Stand der Information

Juli 2021