

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sunosi 75 mg Filmtabletten  
Sunosi 150 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### Sunosi 75 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält Solriamfetolhydrochlorid, entsprechend 75 mg Solriamfetol.

### Sunosi 150 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält Solriamfetolhydrochlorid, entsprechend 150 mg Solriamfetol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

### Sunosi 75 mg Filmtabletten

Gelbe bis dunkelgelbe längliche Tablette, 7,6 mm x 4,4 mm, mit der Prägung „75“ auf der einen Seite und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### Sunosi 150 mg Filmtabletten

Gelbe längliche Tablette, 9,5 mm x 5,6 mm, mit der Prägung „150“ auf einer Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Sunosi wird angewendet zur Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie).

Sunosi wird angewendet zur Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA), deren übermäßige Tagesschläfrigkeit (EDS – *Excessive Daytime Sleepiness*) durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Therapie (CPAP, *continuous positive airway pressure*), nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist von einem Arzt einzuleiten, der Erfahrung mit der Behandlung von Narkolepsie oder OSA hat.

Sunosi ist keine Therapie für die zugrunde liegende Atemwegsobstruktion bei Patienten mit OSA. Bei diesen Patienten ist die OSA-Primärtherapie beizubehalten.

Blutdruck und Herzfrequenz sind vor Einleitung der Behandlung mit Solriamfetol zu messen und während der Behandlung regelmäßig zu kontrollieren, insbesondere nach einer Dosiserhöhung. Eine vorbestehende Hypertonie sollte vor Einleitung der Behandlung mit Solriamfetol gut eingestellt werden. Bei der Behandlung von Patienten mit einem höheren Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE, *major adverse cardiovascular event*), insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Hypertonie, Patienten mit bekannten kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankungen und älteren Patienten, ist Vorsicht geboten.

Der Bedarf für eine Weiterbehandlung mit Solriamfetol ist regelmäßig zu prüfen. Wenn bei einem Patienten Blutdruck- oder Herzfrequenzanstiege auftreten, die durch eine Dosisreduktion von Solriamfetol oder durch eine andere angemessene medizinische Intervention nicht unter Kontrolle gebracht werden können, ist das Absetzen von Solriamfetol in Betracht zu ziehen. Bei der Anwendung von anderen Arzneimitteln, die den Blutdruck und die Herzfrequenz erhöhen, ist Vorsicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.5).

### 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.

#### *Obstruktive Schlafapnoe*

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.

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.

#### *Langzeitanwendung*

Der Bedarf für die Fortsetzung der Behandlung und die angemessene Dosierung sollten bei Patienten, denen Solriamfetol verordnet wurde, während einer längerfristigen Behandlung in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten (> 65 Jahre)*

Es liegen nur begrenzte Daten zu älteren Patienten vor. In dieser Patientengruppe ist die Gabe niedrigerer Dosen und eine engmaschige Überwachung in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4). Solriamfetol wird vorwiegend über die Nieren ausgeschieden. Da bei älteren Patienten eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer verminderten Nierenfunktion besteht, muss die Dosis unter Umständen entsprechend der Kreatinin-Clearance dieser Patienten angepasst werden.

#### *Nierenfunktionsstörung*

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 5 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): Solriamfetol wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz empfohlen.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sunosi bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Sunosi ist zum Einnehmen bestimmt.

Eine Dosis von 37,5 mg kann erreicht werden, indem man eine 75 mg-Tablette an der Bruchkerbe in zwei Hälften teilt.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Myokardinfarkt innerhalb des vergangenen Jahres, instabile Angina pectoris, unkontrollierte Hypertonie, schwerwiegende Arrhythmien oder andere schwerwiegende Herzprobleme.
- Gleichzeitige Anwendung mit Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) oder Anwendung innerhalb von 14 Tagen nach Beendigung einer MAO-Hemmer-Behandlung (siehe Abschnitt 4.5).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Psychiatrische Symptome

Solriamfetol wurde bei Patienten mit anamnestisch bekannter oder gleichzeitig vorliegender Psychose oder bipolaren Störungen 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 Solriamfetol behandelt werden, sind sorgfältig auf Nebenwirkungen wie z. B. Angstzustände, Schlaflosigkeit und Reizbarkeit zu überwachen. Diese Nebenwirkungen wurden häufig zu Beginn der Behandlung beobachtet, tendieren 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 Prüfungen haben gezeigt, dass die Behandlung mit Solriamfetol zu dosisabhängigen Anstiegen von systolischem Blutdruck, diastolischem Blutdruck und der Herzfrequenz führt.

Aus epidemiologischen Daten geht hervor, dass ein chronischer Anstieg des Blutdrucks das Risiko für schwere MACE wie Schlaganfall, Myokardinfarkt und kardiovaskulär bedingtem Tod erhöhen kann. Die Höhe des Anstiegs des absoluten Risikos ist abhängig vom Anstieg des Blutdrucks und dem zugrunde liegenden Risiko für MACE in der behandelten Patientengruppe. Viele Patienten mit

Narkolepsie und obstruktiver Schlafapnoe haben mehrere Risikofaktoren für MACE wie z. B. Hypertonie, Diabetes, Hyperlipidämie und einen hohen Körpermassenindex (BMI).

Die Anwendung bei Patienten mit instabilen kardiovaskulären Erkrankungen, schwerwiegenden Arrhythmien und anderen schwerwiegenden Herzproblemen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung können aufgrund der verlängerten Halbwertszeit von Solriamfetol ein höheres Risiko für einen Blutdruck- und Herzfrequenzanstieg haben.

#### Missbrauch

Sunosi wurde in einer Humanstudie zum Missbrauchspotenzial untersucht und zeigte ein geringes Missbrauchspotenzial. Die Ergebnisse dieser klinischen Studie zeigten, dass Solriamfetol höhere Punktwerte für die Attraktivität des Arzneimittels („Drug Liking“) erzielte als das Placebo, aber generell vergleichbare oder niedrigere Punktwerte als Phentermin (ein schwaches Stimulanz). Vorsicht ist angezeigt bei der Behandlung von Patienten mit anamnestisch bekanntem Missbrauch von Stimulanzien (z. B. Methylphenidat, Amphetamin) oder Alkohol; diese Patienten müssen auf Anzeichen für einen nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch oder Missbrauch von Solriamfetol überwacht werden.

#### Engwinkelglaukom

Bei Patienten, die Solriamfetol einnehmen, kann Mydriasis auftreten. Vorsicht ist angezeigt bei Patienten mit erhöhtem intraokulärem Druck oder Risiko für ein Engwinkelglaukom.

#### Frauen im gebärfähigen Alter oder deren Partner

Frauen im gebärfähigen Alter und deren männliche Partner müssen während der Einnahme von Solriamfetol eine wirksame Empfängnisverhütung praktizieren (siehe Abschnitt 4.6).

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt (siehe Abschnitt 5.2).

Solriamfetol darf nicht gleichzeitig mit Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) oder innerhalb von 14 Tagen nach Beendigung einer Behandlung mit MAO-Hemmern angewendet werden, da es das Risiko für eine hypertensive Reaktion erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.3).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die den Blutdruck und die Herzfrequenz erhöhen, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die zu einem Anstieg des Dopaminspiegels führen oder direkt an Dopaminrezeptoren binden, können zu pharmakodynamischen Interaktionen mit Solriamfetol führen. Die gleichzeitige Anwendung solcher Arzneimittel muss mit Vorsicht erfolgen.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Solriamfetol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Sunosi während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

## Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Solriamfetol beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Solriamfetol in die Muttermilch ausgeschieden wird. Ein Risiko für das Neugeborene / den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Sunosi verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Sunosi zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

## 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 Abschnitt 5.3).

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Bei Patienten, die mit Solriamfetol in stabiler Dosierung behandelt werden, ist nur ein geringer Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit zu erwarten. Nach der Gabe von Solriamfetol kann es zu Schwindelgefühl und Aufmerksamkeitsstörungen kommen (siehe Abschnitt 4.8).

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

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Kopfschmerz (11,1 %), Übelkeit (6,6 %) und verminderter Appetit (6,8 %).

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist gemäß MedDRA-Konvention folgendermaßen definiert: 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).

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Nebenwirkungen</b>	<b>Häufigkeit</b>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verminderter Appetit	Häufig
Psychiatrische Erkrankungen	Angstzustände	Häufig
	Schlaflosigkeit	Häufig
	Reizbarkeit	Häufig
	Zähneknirschen	Häufig
	Agitiertheit	Gelegentlich
	Unruhe	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Sehr häufig
	Schwindelgefühl	Häufig
	Aufmerksamkeitsstörung	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
	Diarrhoe	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 Fahrigkeit	Häufig
	Brustkorbbeschwerden	Häufig
	Brustkorbschmerz	Gelegentlich
	Durst	Gelegentlich
Untersuchungen	Herzfrequenz erhöht	Gelegentlich
	Blutdruck erhöht	Häufig
	Gewicht erniedrigt	Gelegentlich

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Behandlungsbeginn*

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

#### *Dosisabhängige Nebenwirkungen*

In den 12-wöchigen klinischen Prüfungen, in denen Dosen von 37,5 mg, 75 mg und 150 mg/Tag Solriamfetol mit Placebo verglichen wurden, traten folgende Nebenwirkungen dosisabhängig auf: Kopfschmerz, Übelkeit, verminderter Appetit, Angstzustände, Diarrhoe und Mundtrockenheit. Die Dosis-Wirkungs-Beziehungen waren bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe und Patienten mit Narkolepsie im Allgemeinen vergleichbar. Bestimmte Ereignisse wie Angstzustände, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit und Agitiertheit wurden während der Einleitung der Behandlung häufig beobachtet, tendieren aber dazu, bei fortgesetzter Behandlung abzuklingen. Wenn diese Symptome persistieren oder sich verschlimmern, ist eine Dosisreduktion oder ein Absetzen der Behandlung zu erwägen (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Behandlungsabbruch*

In den 12-wöchigen placebokontrollierten klinischen Prüfungen brachen 11 der 396 mit Solriamfetol behandelten Patienten (3 %) die Behandlung wegen einer Nebenwirkung ab, verglichen mit 1 von

226 Patienten (< 1 %) unter Placebo. Die Nebenwirkungen, die zum Behandlungsabbruch führten und bei mehr als einem mit Solriamfetol behandelten Patienten mit einer höheren Rate als unter Placebo auftraten, waren Angstzustände, Herzklopfen und Unruhe. Alle diese Nebenwirkungen traten mit einer Häufigkeit von unter 1 % auf.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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 Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

Es liegen keine Berichte über eine Überdosierung von Solriamfetol in klinischen Studien vor.

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

Es gibt kein spezifisches Antidot. 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.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychoanaleptika, zentral wirkende Sympathomimetika, ATC-Code: N06BA14

#### Wirkmechanismus

Die Mechanismen von Solriamfetol zur Verbesserung der Wachheit bei Patienten mit übermäßiger Tagesschläfrigkeit in Zusammenhang mit Narkolepsie oder obstruktiver Schlafapnoe sind noch nicht vollständig geklärt. Seine Wirksamkeit könnte jedoch durch seine Aktivität als Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (DNRI, *dopamine and norepinephrin reuptake inhibitor*) vermittelt werden.

#### 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  $K_i=6,3$  und  $14,2 \mu\text{M}$ ) und Norepinephrin-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  $\text{IC}_{50}=2,9$  und  $6,4 \mu\text{M}$ ) und Norepinephrin ( $\text{IC}_{50}=4,4 \mu\text{M}$ ), jedoch nicht die von Serotonin durch diese Zellen.

##### *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 Norepinephrin-Spiegel im präfrontalen Cortex und zeigte in einem Autoradiographie-Experiment keine relevante Bindung an den Dopamin- und Norepinephrin-Transporter der Ratte.

## Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

### *Narkolepsie*

Studie 1, eine 12-wöchige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie, untersuchte die Wirksamkeit von Solriamfetol 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 Schlaflatenz 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 Schlaflatenz 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 (Tabelle 1). Die meisten Patienten hatten zuvor Psychostimulanzien angewendet. Bei insgesamt etwa der Hälfte der Patienten lag eine Kataplexie vor; die demographischen Merkmale und die Ausgangsmerkmale von Patienten mit Kataplexie und Patienten ohne Kataplexie waren vergleichbar.

In dieser Studie wurden Patienten mit Narkolepsie randomisiert einer Behandlung mit Solriamfetol (75 mg, 150 mg oder 300 mg [das Doppelte der empfohlenen Tageshöchstosis]) oder Placebo einmal täglich zugewiesen. In Woche 12 zeigten Patienten, die randomisiert der 150-mg-Dosis zugewiesen worden waren, statistisch signifikante Besserungen des MWT und der ESS (co-primäre Endpunkte) sowie des PGIc (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 PGIc (Tabelle 1). Diese Wirkungen waren dosisabhängig; die Wirkung war in Woche 1 zu beobachten und blieb über die Dauer der Studie hinweg erhalten (Abbildung 1). Im Allgemeinen wurde bei Patienten mit stärker ausgeprägter Tagesschläfrigkeit bei Baseline eine geringere Wirkung bei gleicher Dosierung beobachtet als bei Patienten mit weniger stark ausgeprägter Tagesschläfrigkeit. In Woche 12 zeigten Patienten, die randomisiert einer Behandlung mit 150 mg Solriamfetol 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. Dosierungen über 150 mg pro Tag erzielen keine ausreichende Wirksamkeitszunahme, um dosisbedingte Nebenwirkungen aufzuwiegen.

Der mittels Polysomnographie gemessene nächtliche Schlaf wurde durch die Anwendung von Solriamfetol nicht beeinträchtigt.

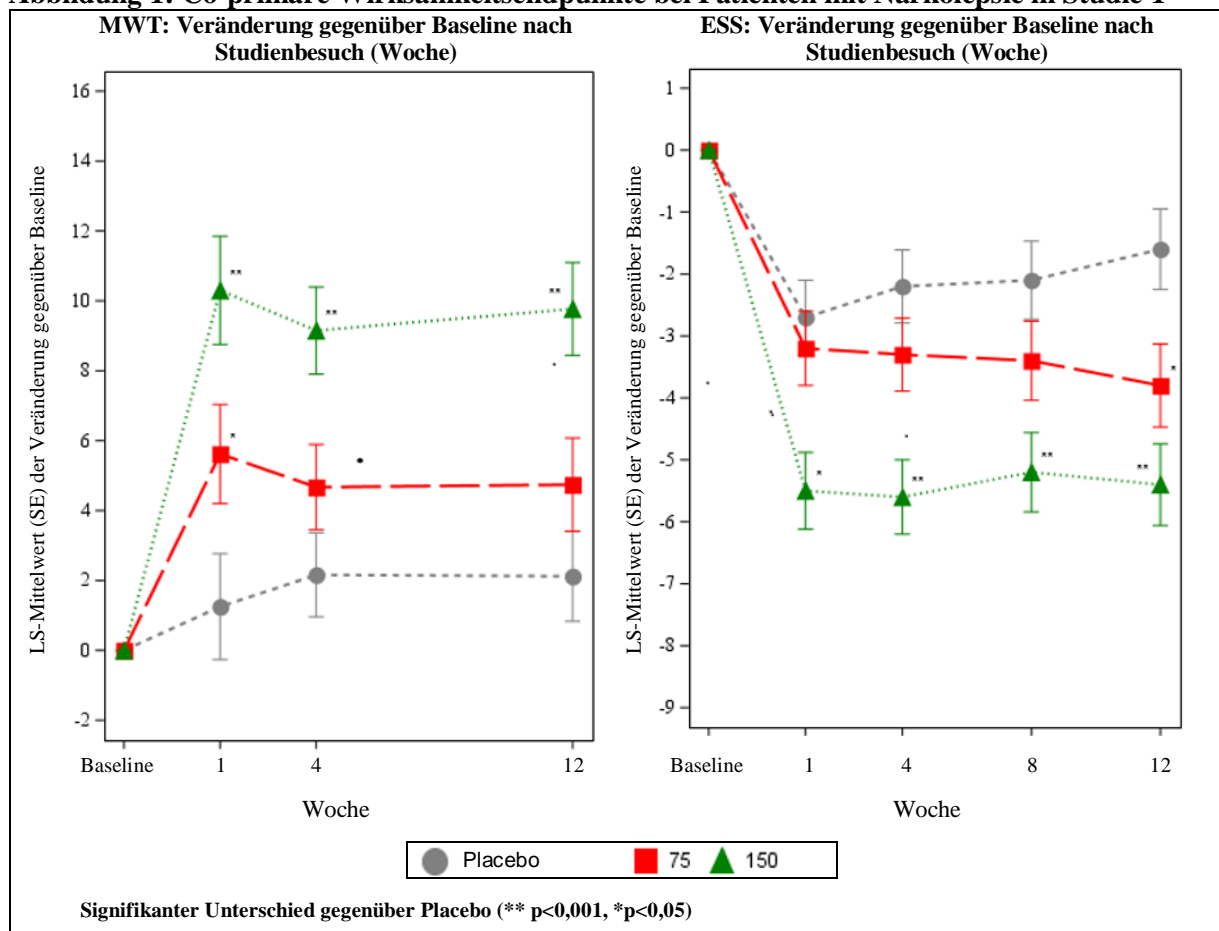


**Tabelle 1. Übersicht über die Wirksamkeitsergebnisse in Woche 12 bei Patienten mit Narkolepsie in Studie 1**

	<b>Behandlungsgruppen (N)</b>	<b>Mittlerer Baseline-Punktwert (SD)</b>	<b>Mittlere Veränderung gegenüber Baseline</b>	<b>Unterschied gegenüber Placebo (95 % KI)</b>	<b>P-Wert</b>
<b>MWT (Min)</b>	<i>Studie 1</i>		<b>LS-Mittelwert (SE)</b>		
	Placebo (58)	6,15 (5,68)	2,12 (1,29)	-	-
	Sunosi 75 mg (59) Sunosi 150 mg (55)	7,50 (5,39) 7,85 (5,74)	4,74 (1,34) 9,77 (1,33)	2,62 (-1,04; 6,28) 7,65 (3,99; 11,31)	0,1595 < 0,0001
<b>ESS</b>	<i>Studie 1</i>		<b>LS-Mittelwert (SE)</b>		
	Placebo (58)	17,3 (2,86)	-1,6 (0,65)	-	-
	Sunosi 75 mg (59) Sunosi 150 mg (55)	17,3 (3,53) 17,0 (3,55)	-3,8 (0,67) -5,4 (0,66)	-2,2 (-4,0; -0,3) -3,8 (-5,6; -2,0)	0,0211 < 0,0001
		<b>Prozentsatz von Patienten mit Verbesserung*</b>	<b>Prozentualer Unterschied gegenüber Placebo (95 % KI)</b>	<b>P-Wert</b>	
<b>PGIc</b>	<i>Studie 1</i>				
	Placebo (58)	39,7 %			-
	Sunosi 75 mg (59) Sunosi 150 mg (55)	67,8 % 78,2 %		28,1 (10,8; 45,5) 38,5 (21,9; 55,2)	0,0023 <sup>†</sup> < 0,0001

SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; LS-Mittelwert = Least Square Mittelwert; Unterschied gegenüber Placebo = LS-Mittelwert-Unterschied zwischen der Veränderung gegenüber Baseline zwischen dem wirksamen Medikament und dem Placebo. Die MWT-Ergebnisse stammen von den ersten 4 MWT-Tests und eine positive Veränderung gegenüber Baseline stellt eine Verbesserung der Schlafatlenzzeit dar. Auf der ESS stellt eine negative Veränderung gegenüber Baseline eine Besserung der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages dar. \*Der Prozentsatz von Patienten mit einer Verbesserung des PGIc umfasst die Patienten, die sehr deutliche, deutliche und minimale Besserungen meldeten; <sup>†</sup>Nominaler p-Wert.

**Abbildung 1: Co-primäre Wirksamkeitsendpunkte bei Patienten mit Narkolepsie in Studie 1**



### OSA

Studie 2, eine 12-wöchige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie, untersuchte die Wirksamkeit von Solriamfetol bei erwachsenen Patienten mit OSA. Die co-primären Endpunkte und die wichtigsten sekundären Endpunkte in dieser Studie waren mit denen von Studie 1 identisch. Studie 3 war eine 6-wöchige, doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Entzugsstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Solriamfetol bei erwachsenen Patienten mit OSA. Die Wirksamkeitsparameter in der randomisierten Entzugsphase waren die Veränderung des MWT, der ESS und die Verschlechterung des klinischen Allgemeinzustandes, gemessen mittels PGIC, vom Anfang bis zum Ende der randomisierten Entzugsphase.

Für die Aufnahme in beide Studien mussten die Patienten bei Baseline eine übermäßige Schläfrigkeit während des Tages (ESS-Punktwert  $\geq 10$ ) aufweisen und Schwierigkeiten haben, wach zu bleiben (mittlere Schlaflatenz < 30 Minuten, dokumentiert anhand des Mittelwerts der ersten 4 Tests des MWT). Die Patienten waren für die Studienteilnahme geeignet, wenn sie: 1) gegenwärtig eine Primärtherapie gegen OSA erhielten (unabhängig vom Adhärenz-Grad); 2) zuvor eine Primärtherapie für mindestens einen Monat angewendet hatten, mit mindestens einer dokumentierten Therapieanpassung, oder 3) sich einem chirurgischen Eingriff zur Beseitigung der zugrundeliegenden Atemwegsobstruktion unterzogen haben. Die Patienten wurden dazu ermutigt, ihre aktuelle Primärtherapie gegen OSA während der Studie unverändert beizubehalten. Die Patienten wurden nur dann aufgrund des Einschlusskriteriums „Anwendung einer Primärtherapie“ ausgeschlossen, wenn sie es abgelehnt hatten, eine Primärtherapie auszuprobieren, wie z. B. eine CPAP-Therapie, eine orale Apparatur oder einen chirurgischen Eingriff zur Behandlung der zugrundeliegenden Atemwegsobstruktion.

In Studie 2 waren Patienten mit OSA charakterisiert durch beeinträchtigte Wachheit und übermäßige Schläfrigkeit während des Tages (EDS, *excessive daytime sleepiness*), festgestellt anhand des mittleren Punktwerts für die Schlaflatenz des Baseline-MWT bzw. des Baseline-ESS-Punktwerts (Tabelle 2). Etwa 71 % der Patienten hielten sich an die Therapie (z. B.  $\geq 4$  Stunden pro Nacht in

≥ 70 % der Nächte); die demographischen Merkmale und die Ausgangsmerkmale waren zwischen den Patienten vergleichbar, unabhängig von der Compliance mit der Primärtherapie gegen OSA. Bei Baseline wurde die Primärtherapie gegen OSA von etwa 73 % der Patienten angewendet; von diesen Patienten wendeten 92 % eine PAP-Beatmung an.

Die Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit Solriamfetol (37,5 mg, 75 mg, 150 mg, 300 mg [das Doppelte der empfohlenen Tageshöchst-dosis]) 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 des MWT und der ESS (co-primäre Endpunkte) sowie des PGIc (wichtiger sekundärer Endpunkt) im Vergleich zu Placebo (Tabelle 2). Patienten, die auf eine Dosis von 37,5 mg Solriamfetol randomisiert worden waren, zeigten eine statistisch signifikante Besserung des MWT oder ESS. Diese Wirkungen waren in Woche 1 zu beobachten, blieben über die Dauer der Studie hinweg erhalten und waren dosisabhängig (Abbildung 2). In Woche 12 zeigten Patienten, die randomisiert einer Behandlung mit 75 mg und 150 mg Sunosi zugewiesen wurden, bei jedem der 5 MWT-Tests anhaltende Besserungen 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 FOSQ-10 gemessen wurden. Dosierungen über 150 mg pro Tag erzielten keine ausreichende Wirksamkeitszunahme, um dosisbedingte Nebenwirkungen aufzuwiegen.

Der mittels Polysomnographie gemessene nächtliche Schlaf wurde durch die Anwendung von Solriamfetol in Studie 2 nicht beeinträchtigt. Während des gesamten 12-wöchigen Studienzeitraums wurden in keiner Behandlungsgruppe klinisch bedeutsame Veränderungen bei der Anwendung der OSA-Primärtherapie durch die Patienten beobachtet. Die Compliance/Non-Compliance mit der OSA-Primärtherapie deutete nicht auf eine unterschiedliche Wirksamkeit hin.

In Studie 3 waren die demographischen Merkmale und die Krankheitsmerkmale bei Baseline ähnlich wie die des Kollektivs von Studie 2. Die Anfangsdosis betrug 75 mg einmal täglich und konnte je nach Wirksamkeit und Verträglichkeit in mindestens 3-tägigen Intervallen um eine Dosisstufe auf 150 mg oder 300 mg gesteigert werden. Die Patienten konnten die Dosis auch auf 75 mg oder 150 mg senken. Die mit Solriamfetol behandelten Patienten zeigten eine bleibende Besserung, während sich bei den mit Placebo behandelten Patienten während der randomisierten Entzugsphase nach 4 Wochen unverblindeter Behandlung eine Verschlechterung einstellte (LS-Mittelwert-Unterschied von 11,2 Minuten beim WMT und von -4,6 auf der ESS, beide  $p < 0,0001$ ). Von den mit Solriamfetol behandelten Patienten zeigten weniger eine Verschlechterung des PGIc (prozentualer Unterschied von -30 %;  $p = 0,0005$ ).

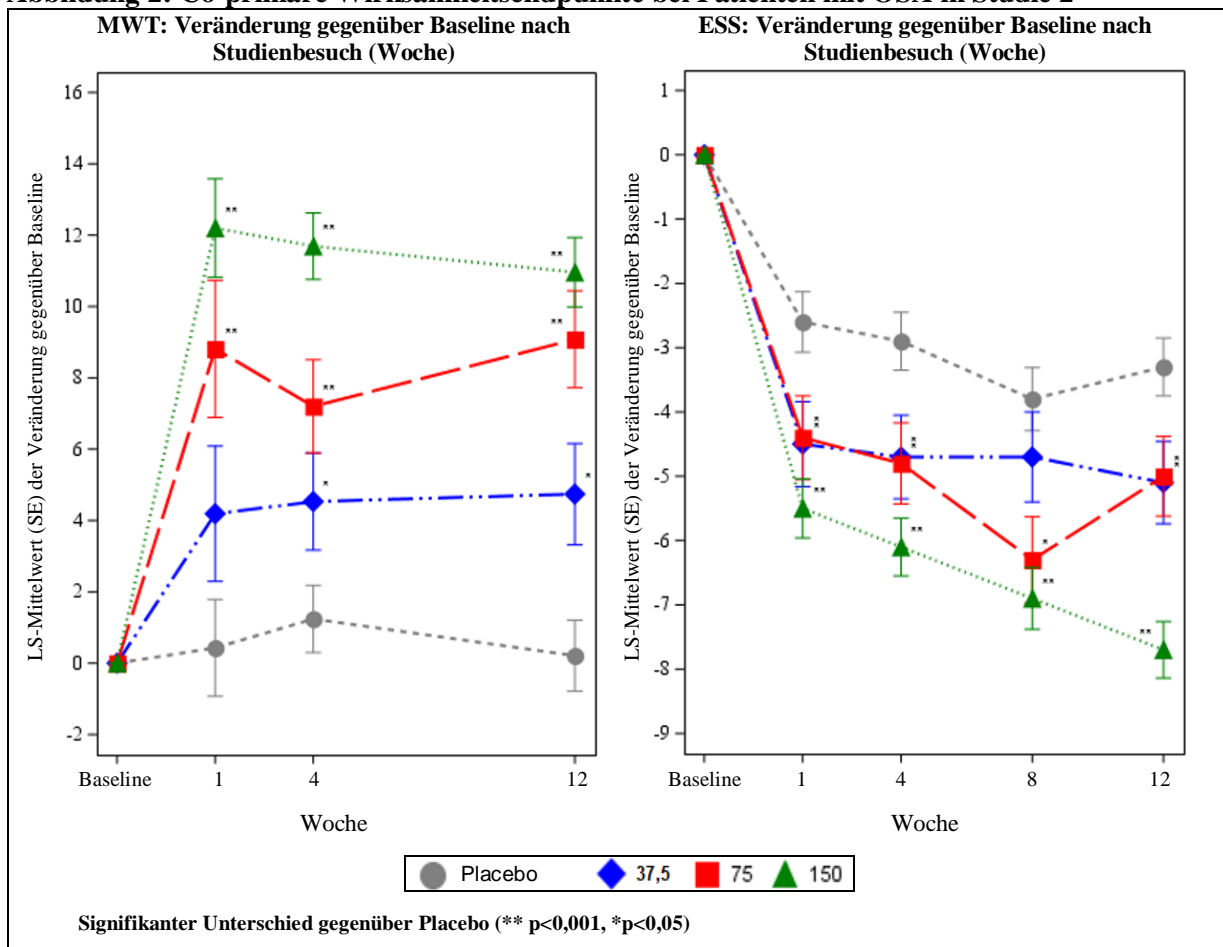
**Tabelle 2: Übersicht über die Wirksamkeitsergebnisse in Woche 12 bei Patienten mit OSA in Studie 2**

	<b>Behandlungsgruppe (N)</b>	<b>Mittlerer Baseline-Punktwert (SD)</b>	<b>Mittlere Veränderung gegenüber Baseline</b>	<b>Unterschied gegenüber Placebo (95 % KI)</b>	<b>P-Wert</b>
<b>MWT (Min)</b>			<b><u>LS-Mittelwert (SE)</u></b>		
	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>			<b><u>LS-Mittelwert (SE)</u></b>		
	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
		<b>Prozentsatz von Patienten mit Besserung*</b>		<b>Prozentualer Unterschied gegenüber Placebo (95 % KI)</b>	<b>P-Wert</b>
<b>PGIc</b>	Placebo (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 = Standardabweichung; SE = Standardfehler; LS-Mittelwert = Least Square Mittelwert; Unterschied gegenüber Placebo = LS-Mittelwert-Unterschied zur Veränderung gegenüber Baseline zwischen dem wirksamen Medikament und dem Placebo. Die MWT-Ergebnisse stammen von den ersten 4 MWT-Tests und eine positive Veränderung gegenüber Baseline stellt eine Verbesserung der Schlafatlenzzeit dar. Auf der ESS stellt eine negative Veränderung gegenüber Baseline eine Besserung der übermäßigen Schläfrigkeit während des Tages dar. \*Der Prozentsatz von Patienten mit einer Verbesserung des PGIc umfasst die Patienten, die sehr deutliche, deutliche und minimale Besserungen meldeten.

**Abbildung 2: Co-primäre Wirksamkeitsendpunkte bei Patienten mit OSA in Studie 2**



#### Langzeitwirksamkeit bei Narkolepsie und OSA

Studie 4 war eine Studie zur Langzeitsicherheit und Wirksamkeitserhaltung mit bis zu einem Jahr Behandlung mit Solriamfetol, einschließlich einer 2-wöchigen placebokontrollierten randomisierten Entzugsphase nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit Solriamfetol, bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie oder OSA, die bereits eine frühere klinische Studie abgeschlossen hatten.

Die Wirksamkeitsparameter in der randomisierten Entzugsphase waren die Veränderung des ESS-Punktwerts und die Verschlechterung des klinischen Allgemeinzustandes, bewertet anhand des PGIc, vom Anfang bis zum Ende der randomisierten Entzugsphase. Die Anfangsdosis und die Dosistitration waren identisch mit Studie 3.

Die mit Solriamfetol 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 Solriamfetol behandelten Patienten meldeten weniger eine Verschlechterung des PGIC (prozentualer Unterschied von -36,2 %;  $p = 0,0001$ ). Diese Ergebnisse belegen eine langfristige Erhaltung der Wirksamkeit durch die Fortsetzung der Solriamfetol-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.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Sunosi eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen (von 6 bis unter 18 Jahren) bei der symptomatischen Behandlung von übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei Narkolepsie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

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. Die Ergebnisse zeigen, dass Solriamfetol unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden kann.

### Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen von Solriamfetol beträgt etwa 198,7 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  $\mu\text{g/ml}$  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.

### Biotransformation

Solriamfetol unterliegt beim Menschen nur einer minimalen Metabolisierung.

### *Wechselwirkungen*

Abgesehen von einer schwachen CYP2D6-Hemmung ( $IC_{50}$  von 360  $\mu\text{M}$ ) ist Solriamfetol kein Substrat oder Inhibitor eines der wichtigen CYP-Enzyme und bewirkt keine Induktion der Enzyme CYP1A2, -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  $\mu\text{M}$ ) und MATE1 ( $IC_{50}$  von 211  $\mu\text{M}$ ). Diese Ergebnisse lassen insgesamt darauf schließen, dass klinisch relevante

pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkungen bei Patienten, die Solriamfetol einnehmen, unwahrscheinlich sind.

### 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 eine lineare Pharmakokinetik über den klinischen Dosisbereich. 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 führen (das 1,06-Fache der Exposition nach einer Einzeldosis).

### Besondere Patientengruppen

#### *Nierenfunktionsstörung*

Im Vergleich zu Personen mit normaler Nierenfunktion ( $eGFR \geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) war die AUC von Solriamfetol bei Patienten mit leichter ( $eGFR$  60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), mäßiger ( $eGFR$  30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) bzw. schwerer ( $eGFR < 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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 Patienten mit normaler Nierenfunktion ( $eGFR \geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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  $t_{1/2}$  um mindestens das 13-Fache höher. Die Anwendung von Solriamfetol bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wird nicht empfohlen. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wurden durchschnittlich 21 % Solriamfetol bei der Hämodialyse entfernt.

#### *Alter, Geschlecht, ethnische Abstammung*

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

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

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.

Langzeit-Karzinogenitätsstudien 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 Karzinogenitätsstudien 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 Karzinogenitätsstudien kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass Solriamfetol kein karzinogenes 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.

### 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 bei Ratten und Kaninchen, Hinterbeinrotation und Knochendeformation bei Ratten, vermindertes Körpergewicht der Feten bei beiden Spezies) sowie Situs inversus bei Ratten war nur zu beobachten, wenn eine Toxizität für die Muttertiere vorlag (verminderte Körpergewichte). 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 Sicherheitsmargen 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 Sicherheitsmargen für die Exposition bei Kaninchen, bezogen auf den NOAEL für die Muttertiere und den Entwicklungsprozess, < 6 sind (basierend auf mg/m<sup>2</sup> 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.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Hyprolose  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

## Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)  
Macrogol  
Talkum  
Titandioxid (E 171)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre  
Nach Anbruch der Flasche: 120 Tage

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Blisterpackungen: Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Flaschen: Nach Anbruch nicht länger als 4 Monate verwenden.  
Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PCTFE//Aluminium-Blisterpackungen.  
Packungen mit 7, 28 oder 56 Filmtabletten.

Flasche aus Hart-Polyethylen (HDPE) mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen (PP) mit integriertem Silicagel-Trockenmittel.  
Jede Flasche enthält 30 oder 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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 DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

16. Januar 2020

**10. STAND DER INFORMATION**

21. August 2020

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.