

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Sunosi 75 mg filmdrasjerte tabletter  
Sunosi 150 mg filmdrasjerte tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Sunosi 75 mg filmdrasjerte tabletter

Hver tablett inneholder solriamfetolhydroklorid, tilsvarende 75 mg solriamfetol.

Sunosi 150 mg filmdrasjerte tabletter

Hver tablett inneholder solriamfetolhydroklorid, tilsvarende 150 mg solriamfetol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Sunosi 75 mg tabletter, filmdrasjerte

Gul til mørkegul avlang tablett, 7,6 mm x 4,4 mm, merket med «75» på den ene siden og med delestrek på den andre siden.

Tabletten kan deles i like doser.

Sunosi 150 mg tabletter, filmdrasjerte

Gul avlang tablett, 9,5 mm x 5,6 mm, merket med «150» på den ene siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Sunosi er indisert til bedring av våkenhet og reduksjon av uttalt søvnighet på dagtid hos voksne pasienter med narkolepsi (med eller uten katapleksi).

Sunosi er indisert til bedring av våkenhet og reduksjon av uttalt søvnighet på dagtid (EDS) hos voksne pasienter med obstruktiv søvnapné (OSA), hvor EDS ikke har blitt godt nok behandlet med primærbehandling av OSA, slik som pustemaske (*continuous positive airway pressure*, CPAP).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal innledes av helsepersonell med erfaring innen behandling av narkolepsi eller OSA.

Sunosi skal ikke brukes til behandling av underliggende luftveisobstruksjon hos pasienter med OSA. Primærbehandling av OSA skal fortsettes hos disse pasientene.

Blodtrykk og hjertefrekvens bør måles før oppstart av behandling med solriamfetol og overvåkes regelmessig under behandling, spesielt etter doseøkning. Underliggende hypertensjon skal være under kontroll før oppstart av behandling med solriamfetol, og det bør utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med høyere risiko for MACE, spesielt pasienter med underliggende hypertensjon, pasienter med kjent kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom og eldre pasienter.

Behovet for fortsatt behandling med solriamfetol skal vurderes regelmessig. Seponering av solriamfetol skal vurderes hvis en pasient får blodtrykksøkning eller økning i hjertefrekvens som ikke kan håndteres ved dosereduksjon av solriamfetol eller annen relevant medisinsk intervensjon. Det skal utvises forsiktighet ved bruk av andre legemidler som øker blodtrykk og hjertefrekvens (se pkt. 4.5).

## Dosering

### *Narkolepsi*

Den anbefalte startdosen er 75 mg én gang daglig, etter oppvåkning. Hos pasienter med mer alvorlig grad av søvnighet, kan en startdose på 150 mg vurderes, hvis klinisk indisert. Avhengig av klinisk respons kan dosen titreres til et høyere nivå ved dobling av dosen med minst 3 dagers mellomrom, med en anbefalt maksimal døgndose på 150 mg én gang daglig.

### *OSA*

Den anbefalte startdosen er 37,5 mg én gang daglig, etter oppvåkning. Avhengig av klinisk respons kan dosen titreres til et høyere nivå ved dobling av dosen med minst 3 dagers mellomrom, med en anbefalt maksimal døgndose på 150 mg én gang daglig.

Sunosi kan tas med eller uten mat.

Inntak av Sunosi mindre enn 9 timer før sengetid bør unngås da det kan påvirke nattesøvnen.

### *Langtidsbruk*

Behovet for fortsatt behandling og riktig dose bør vurderes regelmessig ved langtidsbehandling hos pasienter som får foreskrevet solriamfetol.

## Spesielle populasjoner

### *Eldre (> 65 år)*

Begrensede data er tilgjengelige for eldre pasienter. Bruk av lavere doser og nøye overvåkning bør vurderes hos denne populasjonen (se pkt. 4.4). Solriamfetol elimineres hovedsakelig via nyrene, og siden eldre pasienter er mer utsatt for å ha nedsatt nyrefunksjon, kan det være nødvendig å justere doseringen basert på kreatinin-clearance hos disse pasientene.

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Lett nedsatt nyrefunksjon (kreatinin-clearance 60–89 ml/minutt): Ingen dosejustering er nødvendig.

Moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatinin-clearance 30–59 ml/minutt): Anbefalt startdose er 37,5 mg én gang daglig. Dosen kan økes til maksimalt 75 mg én gang daglig etter 5 dager.

Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin-clearance 15–29 ml/minutt): Anbefalt dose er 37,5 mg én gang daglig.

Terminal nyresykdom (kreatinin-clearance < 15 ml/minutt): Solriamfetol er ikke anbefalt til pasienter med terminal nyresykdom.

### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av Sunosi hos barn og ungdom (< 18 år) har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

## Administrasjonsmåte

Sunosi er til oral bruk.

Administrasjon av 37,5 mg dose kan oppnås ved å dele en 75 mg tablett i to halve ved hjelp av delestreken.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Hjerteinfarkt det siste året, ustabil angina pectoris, ukontrollert hypertensjon, alvorlige hjertearytmier og andre alvorlige hjerteproblemer.
- Samtidig bruk av monoaminoksidase (MAO)-hemmere eller innen 14 dager etter avsluttet behandling med MAO-hemmere (se pkt. 4.5).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Psykiatriske symptomer

Solriamfetol har ikke blitt evaluert hos pasienter med tidligere eller samtidig psykose eller bipolar lidelse. Det bør utvises forsiktighet ved behandling av slike pasienter på grunn av psykiatriske bivirkninger som kan forverre symptomer (f.eks. maniske episoder) på underliggende psykiatriske lidelser.

Pasienter som behandles med solriamfetol skal overvåkes nøye for bivirkninger som angst, insomni og irritabilitet. Disse bivirkningene er vanlige ved oppstart av behandling, men opphører vanligvis ved fortsatt behandling. Dersom slike symptomer vedvarer eller forverres, bør dosereduksjon eller seponering vurderes.

#### Blodtrykk og hjerterefrekvens

Analyser av data fra kliniske studier viste at behandling med solriamfetol øker systolisk blodtrykk, diastolisk blodtrykk og hjerterefrekvens på en doseavhengig måte.

Epidemiologiske data viser at kronisk blodtrykksøkning øker risikoen for alvorlige kardiovaskulære hendelser (MACE), inkludert slag, hjerteinfarkt og kardiovaskulær død. Størrelsen på økningen i absolutt risiko er avhengig av blodtrykksøkningen og den underliggende risikoen for MACE i populasjonen som behandles. Mange pasienter med narkolepsi eller OSA har flere risikofaktorer for MACE, inkludert hypertensjon, diabetes, hyperlipidemi og høy kroppsmasseindeks (BMI).

Bruk hos pasienter med ustabil kardiovaskulær sykdom, alvorlige hjertearytmier eller andre alvorlige hjerteproblemer er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon kan ha høyere risiko for blodtrykksøkning og økning i hjerterefrekvens på grunn av den forlengede halveringstiden til solriamfetol.

#### Misbruk

Sunosi ble undersøkt i en studie av mulig misbrukspotensial hos mennesker og viste lavt misbrukspotensial. Resultater fra denne kliniske studien viste at solriamfetol gir høyere preferanse for legemiddelet «*Drug Liking score*» enn placebo, men vanligvis tilsvarende eller lavere enn fentermin (et svakt stimulerende middel). Det bør utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med en anamnese med misbruk av stimulerende midler (f.eks. metylfenidat, amfetamin) eller alkohol, og disse pasientene skal overvåkes for tegn på feilbruk eller misbruk av solriamfetol.

## Trangvinkelglaukom

Mydriasis kan oppstå hos pasienter som tar solriamfetol. Det bør utvises forsiktighet hos pasienter med økt okulært trykk eller risiko for trangvinkelglaukom.

## Fertile kvinner eller deres partnere

Fertile kvinner eller deres mannlige partnere må bruke sikker prevensjon mens de tar solriamfetol (se pkt. 4.6).

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført (se pkt. 5.2).

Solriamfetol skal ikke gis samtidig med MAO-hemmere eller innen 14 dager etter avsluttet behandling med MAO-hemmere, da dette kan øke risikoen for en hypertensiv reaksjon (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk av legemidler som øker blodtrykk og hjertefrekvens bør foretas med forsiktighet (se pkt. 4.4).

Legemidler som øker dopaminnivået eller som bindes direkte til dopaminreseptorer kan medføre farmakodynamiske interaksjoner med solriamfetol. Samtidig bruk av slike legemidler skal foretas med forsiktighet.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av solriamfetol hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3). Sunosi er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

#### Amming

Det er ukjent om solriamfetol blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist utskillelse av solriamfetol i melk. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Sunosi skal avsluttes/avstås fra.

#### Fertilitet

Effektene av solriamfetol hos mennesker er ukjente. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til fertilitet (se punkt 5.3).

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Det forventes liten påvirkning på evnen til å kjøre bil hos pasienter som får stabile solriamfetoldoser. Svimmelhet og forstyrrelser i oppmerksomhet kan oppstå etter administrasjon av solriamfetol (se pkt. 4.8).

Pasienter med unormal grad av søvnighet som tar solriamfetol, bør informeres om at deres grad av våkenhet ikke nødvendigvis vil normaliseres. Pasienter med uttalt søvnighet på dagtid, inkludert de som tar solriamfetol, skal revurderes regelmessig for grad av søvnighet, og ved behov rådes til å unngå kjøring og annen risikofylt aktivitet, spesielt ved behandlingsstart eller ved doseendring.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene var hodepine (11,1 %), kvalme (6,6 %) og redusert appetitt (6,8 %).

### Bivirkningstabell

Frekvensen av bivirkninger er definert ved hjelp av følgende MedDRA frekvenskonvensjon: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

<b>Organklasser</b>	<b>Bivirkninger</b>	<b>Frekvens</b>
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Redusert appetitt	Vanlige
Psykiatriske lidelser	Angst	Vanlige
	Insomni	Vanlige
	Irritabilitet	Vanlige
	Bruksisme	Vanlige
	Uro	Mindre vanlige
	Rastløshet	Mindre vanlige
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svært vanlige
	Svimmelhet	Vanlige
	Forstyrrelser i oppmerksomhet	Mindre vanlige
	Tremor	Mindre vanlige
Hjertesykdommer	Palpitasjoner	Vanlige
	Takykardi	Mindre vanlige
Karsykdommer	Hypertensjon	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste	Vanlige
	Dyspné	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Vanlige
	Diaré	Vanlige
	Munntørrhet	Vanlige
	Abdominalmerter	Vanlige
	Forstoppelse	Vanlige
	Oppkast	Vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Hyperhidrose	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Nervøsitet	Vanlige
	Ubehag i brystet	Vanlige
	Brystsmerter	Mindre vanlige
	Tørste	Mindre vanlige
Undersøkelser	Økt hjerterefrekvens	Mindre vanlige
	Økt blodtrykk	Vanlige
	Vekttap	Mindre vanlige

## Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### *Behandlingsstart*

De fleste av de hyppigst rapporterte bivirkningene oppsto de første 2 ukene etter behandlingsstart og opphørte hos de fleste pasientene etter en median varighet på mindre enn 2 uker.

### *Doseavhengige bivirkninger*

I de 12 uker lange kliniske studiene som sammenlignet solriamfetoldoser på 37,5 mg, 75 mg og 150 mg/døgn med placebo, var følgende bivirkninger doserelaterte: hodepine, kvalme, redusert appetitt, angst, diaré og munntørrehet. Dosesammenhengen var stort sett lik hos OSA- og narkolepsipasienter. Visse hendelser, slik som angst, insomni, irritabilitet og uro var vanlige ved behandlingsstart, men opphørte ofte ved fortsatt behandling. Hvis slike symptomer vedvarer eller forverres, bør dosereduksjon eller seponering vurderes (se pkt. 4.4).

### *Seponering av behandling*

I de 12 uker lange kliniske placebokontrollerte studiene seponerte 11 av de 396 solriamfetol-pasientene (3 %) behandlingen på grunn av en bivirkning, sammenlignet med 1 av de 226 pasientene (< 1 %) som fikk placebo. Bivirkningene som medførte seponering og forekom hos mer enn én pasient behandlet med solriamfetol og med en høyere forekomst enn placebo, var angst, palpitasjoner og rastløshet, som alle forekom med en frekvens lavere enn 1 %.

## Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Det har ikke vært rapporter om overdosering av solriamfetol i kliniske studier.

Hos friske forsøkspersoner forekom én bivirkning i form av lett tardiv dyskinesi og én bivirkning i form av moderat akatisi ved en supratherapeutisk dose på 900 mg. Symptomene opphørte etter seponering av behandlingen.

Det finnes intet spesifikt antidot. Ved utilsiktet overdosering bør det gis nødvendig symptomatisk og hensiktsmessig medisinsk behandling, og pasientene bør overvåkes nøye.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: psykoanaleptika, sentralt virkende sympatomimetika, ATC-kode: N06BA14

### Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen(e) bak solriamfetols bedring av våkenhet hos pasienter med uttalt søvnighet på dagtid i forbindelse med narkolepsi eller obstruktiv søvnapné har ikke blitt fullt utredet. Det er imidlertid mulig at effekten medieres av dets aktivitet som en dopamin- og noradrenalinreopptakshemmer (DNRI).

## Farmakodynamiske effekter

### *In vitro*-data

I radioligandbindingseksperimenter med celler som uttrykker klonede humane reseptorer/transportører, viste solriamfetol affinitet til dopamin- (repetert  $K_i = 6,3$  og  $14,2$  mikroM) og noradrenalintransportøren (repetert  $K_i = 3,7$  og  $> 10$  mikroM), men ingen vesentlig affinitet til serotonintransportøren. Solriamfetol hemmet reopptak av dopamin (repetert  $IC_{50} = 2,9$  og  $6,4$  mikroM) og noradrenalin ( $IC_{50} = 4,4$  mikroM), men ikke av serotonin i disse cellene.

### *In vivo*-dyredata

Ved parenterale doser som ga klar bedring av våkenhet hos rotter, økte solriamfetol individuelle nivåer av dopamin i striatum og noradrenalin i prefrontal cortex, og det viste ingen vesentlig binding til dopamin- og noradrenalintransportører hos rotter i et autoradiografiekseperiment.

## Klinisk effekt og sikkerhet

### *Narkolepsi*

Studie 1, en 12-ukers, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert parallellgruppestudie, evaluerte effekten av solriamfetol hos voksne pasienter med narkolepsi (med eller uten katapleksi).

For inklusjon i denne studien måtte pasientene ha uttalt søvnighet på dagtid (en skår høyere eller lik 10 på Epwort søvnighetsskala [ESS]) og vansker med å holde seg våkne (gjennomsnittlig søvnlatens under 25 minutter), dokumentert ved gjennomsnittet av de 4 første forsøkene av den 40 minutter lange MWT (*Maintenance of Wakefulness Test*) ved baseline.

Effektmålene var endring fra baseline til uke 12 i evne til å holde seg våken målt som gjennomsnittlig søvnlatens ved MWT, uttalt søvnighet på dagtid målt ved ESS og bedring av generell klinisk tilstand vurdert med PGIC (*Patient Global Impression of Change*)-skalaen. ESS er et pasientrapportert spørreskjema bestående av 8 punkter som måler sannsynlighet for å falle i søvn under vanlige daglige aktiviteter. PGIC er en syvdelt poengskala som går fra «svært mye bedre» til «svært mye verre», som vurderer pasientens rapporterte endring i sin kliniske tilstand.

Pasienter med narkolepsi var kjennetegnet ved nedsatt våkenhet og uttalt søvnighet på dagtid, som vist ved henholdsvis gjennomsnittlig søvnlatens ved MWT og ESS-skår ved baseline (tabell 1). De fleste pasientene hadde brukt psykostimulantia tidligere. Katapleksi forelå totalt hos omtrent halvparten av pasientene, og demografiske og baselineparametere var like hos pasienter med og uten katapleksi.

I denne studien ble pasienter med narkolepsi randomisert til å få solriamfetol 75 mg, 150 mg eller 300 mg (to ganger maksimal anbefalt døgndose) eller placebo én gang daglig. I uke 12 hadde pasienter randomisert til dosegruppen 150 mg statistisk signifikant bedring av MWT og ESS (koprimære endepunkter), samt PGIC (sekundært hovedendepunkt) sammenlignet med placebo. Pasienter randomisert til 75 mg hadde statistisk signifikant bedring av ESS, men ikke av MWT eller PGIC (tabell 1). Disse effektene var doseavhengige, ble observert i uke 1 og opprettholdt gjennom studieperioden (figur 1). Generelt ble det ved samme doser observert mindre effektstørrelse hos pasienter med mer alvorlig grad av søvnighet ved baseline i forhold til de med mindre alvorlig grad. I uke 12 hadde pasienter randomisert til 150 mg solriamfetol vedvarende bedring av våkenhet gjennom dagen som var statistisk signifikant sammenlignet med placebo for hver av de 5 MWT-forsøkene, og varte i ca. 9 timer etter dosering. Doseavhengig bedring av evne til å gjennomføre daglige aktiviteter ble observert, målt ved FOSQ-10 (*Functional Outcomes of Sleep Questionnaire Short Version*). Doser over 150 mg daglig ga ikke tilstrekkelig økt effekt til å oppveie doserelaterte bivirkninger.

Nattesøvn målt ved polysomnografi ble ikke påvirket av bruk av solriamfetol.

**Tabell 1. Oversikt over effektresultater i uke 12 hos pasienter med narkolepsi i studie 1**

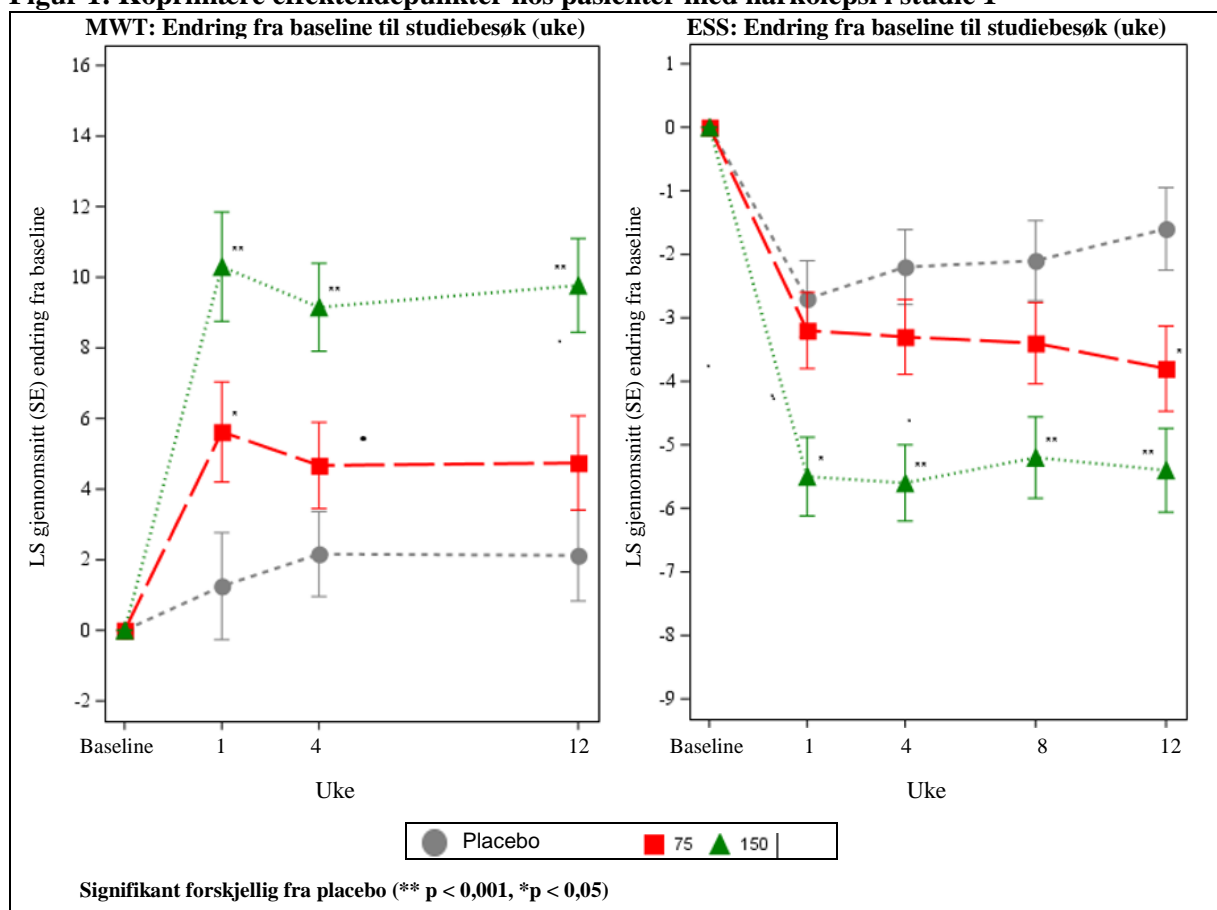
	<b>Behandlings- gruppe (N)</b>	<b>Gjennomsnitt- lig baselineskår (SD)</b>	<b>Gjennomsnitt- lig endring fra baseline</b>	<b>Forskjell fra placebo (95 % KI)</b>	<b>p-verdi</b>
<b>MWT (min)</b>	<i>Studie 1</i>		<b><u>LS</u> gjennomsnitt (SE)</b>		
	Placebo (58)	6,15 (5,68)	2,12 (1,29)	-	-
	Sunosi 75 mg (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>		<b><u>LS</u> gjennomsnitt (SE)</b>		
	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>Prosentandel av pasienter i bedring*</b>	<b>Forskjell i prosentandel fra placebo (95 % KI)</b>	<b>p-verdi</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 = standardavvik, SE = standardfeil, LS gjennomsnitt = minste kvadrats gjennomsnitt, forskjell fra placebo = LS gjennomsnittlig forskjell mellom endring fra baseline for aktivt legemiddel og placebo. MWT-resultater er fra de første 4 forsøkene av MWT, og en positiv endring fra baseline representerer bedring av søvnlatenstid. For ESS representerer en negativ endring fra baseline bedring av uttalt søvnighet på dagtid. \*Prosentandelen av pasienter med bedring av PGIc omfatter de som rapporterte svært mye, mye og minimal bedring.

<sup>†</sup> Nominell p-verdi.



**Figur 1: Koprimaryre effektendepunkter hos pasienter med narkolepsi i studie 1**



## OSA

Studie 2, en 12 ukers, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert parallellgruppestudie, evaluerte effekt av solriamfetol hos voksne pasienter med OSA. De koprimaryre og sekundære hovedendepunktene i denne studien og studie 1 var identiske. Studie 3 var en 6 ukers, dobbeltblindet, placebokontrollert studie av effekt av solriamfetol hos voksne pasienter med OSA, med randomisert seponering. Effektmålene i den randomiserte seponeringsperioden var endring fra begynnelse til slutt i den randomiserte seponeringsperioden for MWT, ESS og forverring av generell klinisk tilstand vurdert ved PGIC.

For inklusjon i begge studier måtte pasientene ha uttalt søvnighet på dagtid (ESS-skår  $\geq 10$ ) og vansker med å holde seg våkne (gjennomsnittlig søvnlatens < 30 minutter dokumentert ved gjennomsnitt av de første 4 forsøkene av MWT) ved baseline. Pasientene kunne inkluderes hvis de: 1) brukte en primærbehandling av OSA (uavhengig av etterlevelse), 2) tidligere hadde brukt en primærbehandling i minst én måned med minst én dokumentert justering av behandlingen, eller 3) hadde gjennomgått en kirurgisk intervensjon i et forsøk på å behandle underliggende obstruksjon. Pasientene ble oppfordret til å fortsette med sin nåværende primære OSA-behandling med samme etterlevelse gjennom studien. Pasienter ble ekskludert basert på bruk av primærbehandling kun dersom de hadde nektet å forsøke en primærbehandling, slik som CPAP, en tannskinne eller en kirurgisk intervensjon til behandling av sin underliggende obstruksjon.

I studie 2 var pasienter med OSA kjennetegnet ved redusert våkenhet og uttalt søvnighet på dagtid (EDS), som vist ved henholdsvis baseline gjennomsnittlig søvnlatens ved MWT og ESS-skår (tabell 2). Omtrent 71 % av pasientene hadde god etterlevelse (f.eks.  $\geq 4$  timer per natt i  $\geq 70$  % av nettene), og demografiske og baselineparametere var like hos pasientene, uavhengig av etterlevelse av primærbehandling av OSA. Ved baseline ble primærbehandling av OSA brukt av ca. 73 % av pasientene, og av disse brukte 92 % av pasientene pustemaske (*positive airway pressure*, PAP).

Pasienter ble randomisert til å få solriamfetol 37,5 mg, 75 mg, 150 mg eller 300 mg (to ganger maksimal anbefalt døgndose) eller placebo én gang daglig. I uke 12 hadde pasienter randomisert til dosegruppene 75 mg og 150 mg statistisk signifikant bedring av MWT og ESS (koprimære endepunkter), samt PGIC (sekundært hovedendepunkt) sammenlignet med placebo (tabell 2). Pasienter randomisert til 37,5 mg solriamfetol hadde statistisk signifikant bedring basert på MWT og ESS. Disse effektene ble observert i uke 1, ble opprettholdt gjennom studieperioden og var doseavhengige (figur 2). I uke 12 hadde pasienter randomisert til 75 mg og 150 mg solriamfetol vedvarende bedring av våkenhet gjennom dagen som var statistisk signifikant sammenlignet med placebo for hver av de 5 MWT-forsøkene, og varte i ca. 9 timer etter dosering. Doseavhengig bedring av evne til å gjennomføre daglige aktiviteter ble observert, målt ved FOSQ-10. Doser over 150 mg daglig ga ikke tilstrekkelig økt effekt til å oppveie doserelaterte bivirkninger.

Nattesøvn målt ved polysomnografi ble ikke påvirket av bruk av solriamfetol i studie 2. Ingen klinisk relevante endringer i pasientenes bruk av primærbehandling av OSA ble observert i noen av behandlingsgruppene gjennom studieperioden på 12 uker. Etterlevelse/manglende etterlevelse av primærbehandling av OSA indikerte ikke holdepunkter for ulik effekt.

I studie 3 var demografiske og sykdomsparametere ved baseline tilsvarende de i studiepopulasjonen i studie 2. Dosen startet på 75 mg én gang daglig og kunne titreres opp ett dosenivå med minst 3 dagers mellomrom, avhengig av effekt og tolerabilitet, til 150 mg eller 300 mg. Pasienter kunne også titrere ned til 75 mg eller 150 mg. Pasienter behandlet med solriamfetol fortsatte i bedring, mens pasienter som fikk placebo fikk forverring (LS gjennomsnittlig forskjell på 11,2 minutter for MWT og -4,6 for ESS, begge  $p < 0,0001$ ) i perioden med randomisert seponering etter 4 ukers åpen behandling. Færre pasienter behandlet med solriamfetol rapporterte forverring av PGIC (forskjell i prosentandel på -30 %,  $p = 0,0005$ ).

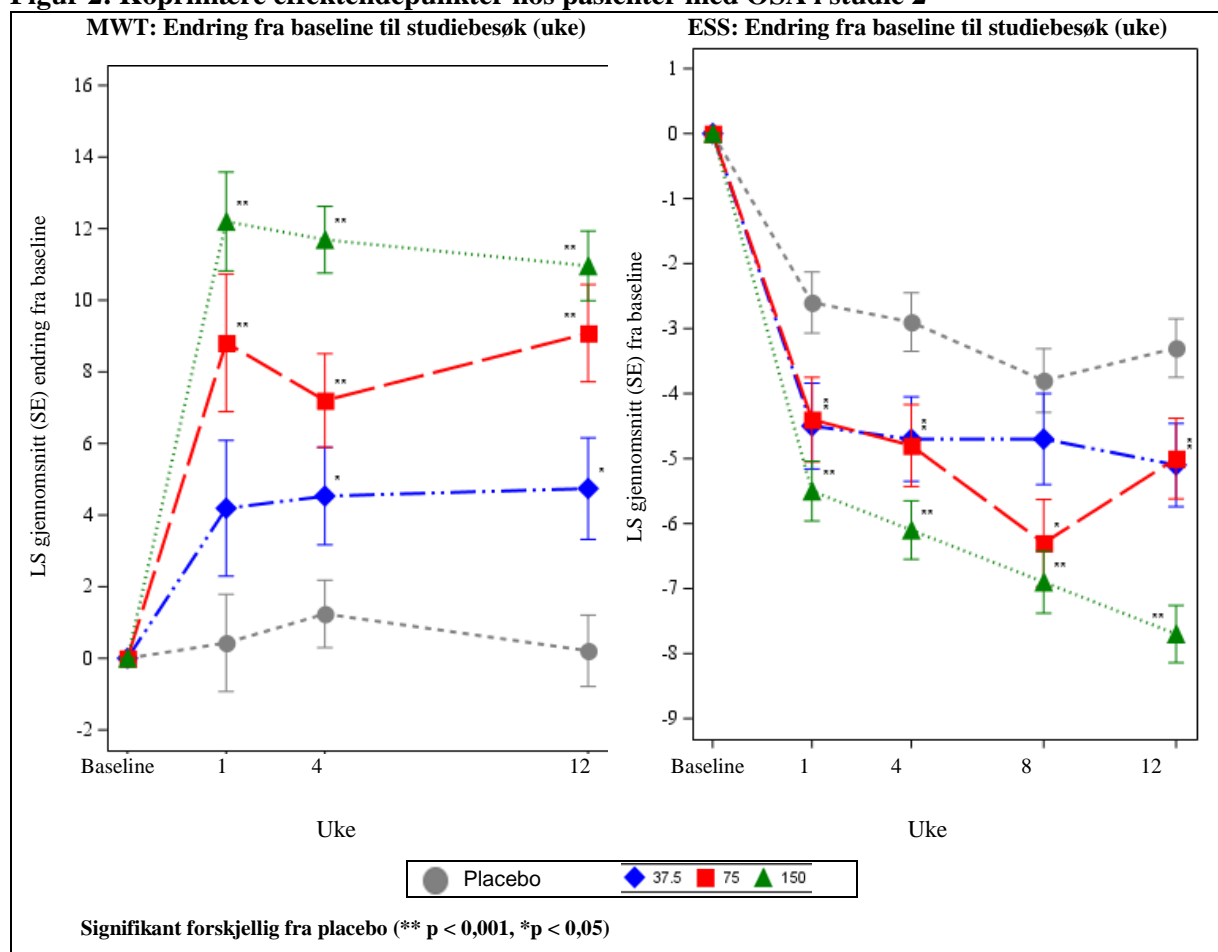
**Tabell 2. Oversikt over effektresultater i uke 12 hos pasienter med OSA i studie 2**

	Behandlingsgruppe (N)	Gjennomsnittlig baselineskår (SD)	Gjennomsnittlig endring fra baseline	Forskjell fra placebo (95 % KI)	p-verdi
<b>MWT (min)</b>	Placebo (114)	12,58 (7,14)	LS gjennomsnitt (SE) 0,21 (1,0)	-	-
	Sunosi 37,5 mg (56)	13,6 (8,15)	4,74 (1,42)	4,53 (1,16, 7,90)	0,0086
	Sunosi 75 mg (58)	12,44 (6,91)	9,08 (1,36)	8,87 (5,59, 12,14)	< 0,0001
	Sunosi 150 mg (116)	12,54 (7,18)	10,96 (0,97)	10,74 (8,05, 13,44)	< 0,0001
<b>ESS</b>	Placebo (114)	15,6 (3,32)	LS gjennomsnitt (SE) -3,3 (0,45)	-	-
	Sunosi 37,5 mg (56)	15,1 (3,53)	-5,1 (0,64)	-1,9 (-3,4, -0,3)	0,0161
	Sunosi 75 mg (58)	15,0 (3,51)	-5,0 (0,62)	-1,7 (-3,2, -0,2)	0,0233
	Sunosi 150 mg (116)	15,1 (3,37)	-7,7 (0,44)	-4,5 (-5,7, -3,2)	< 0,0001
		<b>Prosentandel av pasienter i bedring*</b>		<b>Forskjell i prosentandel fra placebo (95 % KI)</b>	<b>p-verdi</b>
<b>PGIC</b>	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 = standardavvik, SE = standardfeil, LS gjennomsnitt = minste kvadrats gjennomsnitt, forskjell fra placebo = LS gjennomsnittlig forskjell i endring fra baseline mellom aktivt legemiddel og placebo. MWT-resultater er fra de første 4 forsøkene av MWT, og en positiv endring fra baseline representerer bedring av søvnløstid. For ESS representerer en negativ endring fra baseline bedring av uttalt søvnløstid på dagtid.

\*Prosentandelen av pasienter med bedring av PGIC omfatter de som rapporterte svært mye, mye og minimal bedring.

**Figur 2: Koprime effektendepunkter hos pasienter med OSA i studie 2**



#### Langtidseffekt ved narkolepsi og OSA

Studie 4 var en studie av langtidssikkerhet og opprettholdelse av effekt ved opptil ett års behandling med solriamfetol, inkludert en 2 ukers placebokontrollert periode med randomisert seponering etter minst 6 måneders behandling med solriamfetol, hos voksne pasienter med narkolepsi eller OSA som hadde fullført en tidligere studie.

Effektmålene i den randomiserte seponeringsperioden var endring fra begynnelse til slutt i den randomiserte seponeringsperioden for ESS og forverring av generell klinisk tilstand vurdert ved PGIC. Oppstart og titrering av dosering var tilsvarende som i studie 3.

Pasienter behandlet med solriamfetol fortsatte i bedring, mens pasienter som fikk placebo fikk forverring (LS gjennomsnittlig forskjell på -3,7 for ESS,  $p < 0,0001$ ) i perioden med randomisert seponering etter minst 6 måneders åpen behandling. Færre pasienter behandlet med solriamfetol rapporterte forverring av PGIC (forskjell i prosentandel på -36,2 %,  $p < 0,0001$ ). Disse resultatene viser opprettholdelse av effekt av fortsatt solriamfetolbehandling på lang sikt, og en reversering av behandlingseffekt ved seponering av denne behandlingen.

For pasienter som brukte en primærbehandling av OSA i begynnelsen av studien, endret ikke bruken av primærbehandling av OSA seg i løpet av langtidsstudien.

#### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Sunosi i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen fra 6 år til under 18 år ved symptomatisk behandling av uttalt søvnighet på dagtid ved narkolepsi (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

Oral biotilgjengelighet av solriamfetol er ca. 95 % med maksimal plasmakonsentrasjon ved median  $T_{max}$  på 2 timer (område 1,25 til 3 timer) ved fastende forhold.

Inntak av solriamfetol sammen med et fettrikt måltid ga minimal endring i  $C_{max}$  og AUC, men det ble observert en forsinkelse på ca. 1 time i  $T_{max}$ . Resultatene viste at solriamfetol kan tas uavhengig av mat.

### Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum for solriamfetol er ca. 198,7 liter, som indikerer omfattende vevsdistribusjon utover vaskulært kompartiment. Plasmaproteinbindingen varierte fra 13,3 % til 19,4 % i konsentrasjonsområdet for solriamfetol på 0,059 til 10,1 mikrog/ml i humant plasma. Gjennomsnittlig blod-til-plasma konsentrasjonsforhold varierte fra 1,16 til 1,29, som indikerer lav bindingsgrad av solriamfetol til blodceller.

### Biotransformasjon

Solriamfetol metaboliseres i minimal grad hos mennesker.

### *Interaksjoner*

Med unntak av svak hemming av CYP2D6 ( $IC_{50}$  360 mikrom), er solriamfetol ikke et substrat for, eller en hemmer av, noen av de viktige CYP-enzymene, og det induserer ikke enzymene CYP1A2, 2B6, 3A4 og UGT1A1 ved klinisk relevante konsentrasjoner. Solriamfetol synes ikke å være et substrat for, eller en hemmer av, membrantransportørene P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 og OAT3. Solriamfetol utskilles primært uendret i urin og er et lavaffinitetssubstrat for flere renale transportører av kationiske virkestoffer, uten sterk affinitet til noen av de spesifikke transportørene som er undersøkt (OCT2, MATE1, OCTN1 og OCTN2). Solriamfetol er ikke en hemmer av de renale transportørene OCT1, MATE2-K, OCTN1 og OCTN2, men er en svak hemmer av OCT2 ( $IC_{50}$  146 mikrom) og MATE1 ( $IC_{50}$  211 mikrom). Samlet viser disse resultatene at det er lite sannsynlig at det oppstår klinisk relevante, farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner hos pasienter som tar solriamfetol.

### Eliminasjon

Tilsynelatende gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid for solriamfetol er 7,1 timer, og tilsynelatende total-clearance er ca. 19,5 liter/t. Renal clearance for solriamfetol er ca. 18,2 liter/t.

I en human massebalansestudie ble ca. 95 % av dosen gjenfunnet i urin som uendret solriamfetol, og 1 % eller mindre av dosen ble gjenfunnet som den inaktive metabolitten N-acetylsolriamfetol. Renal clearance representerte hoveddelen av total-clearance og var ca. 3 ganger høyere enn kreatinin-clearance, noe som indikerer at aktiv tubulær sekresjon av modersubstansen sannsynligvis er den viktigste eliminasjonsveien.

### Linearitet/ikke-linearitet

Solriamfetol har lineær farmakokinetikk i det kliniske doseområdet. Steady state nås etter 3 dager, og administrasjon av 150 mg én gang daglig forventes å gi minimal akkumulering av solriamfetol (1,06 ganger eksponeringen ved enkeltdose).

## Spesielle populasjoner

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Sammenlignet med forsøkspersoner med normal nyrefunksjon (eGFR  $\geq$  90 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup>) var AUC for solriamfetol ca. 1,5, 2,3 og 4,4 ganger høyere og t<sub>1/2</sub> ca. 1,2, 1,9 og 3,9 ganger høyere hos pasienter med henholdsvis lett (eGFR 60-89 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup>), moderat (eGFR 30-59 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup>) og alvorlig (eGFR < 30 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup>) nedsatt nyrefunksjon. Generelt ble gjennomsnittlige C<sub>max</sub>- og mediane T<sub>max</sub>-verdier ikke påvirket av nedsatt nyrefunksjon.

Sammenlignet med forsøkspersoner med normal nyrefunksjon (eGFR  $\geq$  90 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup>) var AUC for solriamfetol ca. 6,2 og 4,6 ganger høyere hos pasienter med henholdsvis terminal nyresykdom uten hemodialyse og pasienter med terminal nyresykdom som gikk til hemodialyse, og t<sub>1/2</sub> var minst 13 ganger høyere. Solriamfetol er ikke anbefalt til pasienter med terminal nyresykdom. Hos pasienter med terminal nyresykdom ble i gjennomsnitt 21 % av solriamfetol fjernet ved hemodialyse.

### *Alder, kjønn, etnisitet*

Populasjonsfarmakokinetiske analyser indikerte at de interne kovariatene alder, kjønn og etnisitet ikke har klinisk relevante effekter på farmakokinetikken til solriamfetol.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av gentoksisitet og fertilitet hos kvinner og menn.

Toksisitetstester ved gjentatt dosering med daglig oral tilførsel ble foretatt hos mus (varighet 3 måneder, NOAEL 17 mg/kg/døgn), rotter (varighet 6 måneder med 3 måneders restitueringsperiode, NOAEL ikke fastslått, LOAEL 29 mg/kg/døgn) og hunder (varighet 12 måneder med 3 måneders restitueringsperiode, NOAEL ikke fastslått, LOAEL 8 mg/kg/døgn). AUC-baserte sikkerhetsfaktorer for solriamfetol fra disse studiene (basert på sammenligning med klinisk AUC ved maksimal anbefalt human dose på 150 mg/døgn) var < 1 for mus (basert på NOAEL) og < 2 for rotter og hunder (basert på LOAEL), hovedsakelig på grunn av økte farmakologiske effekter av solriamfetol på CNS-aktivitet.

Langtidsstudier av karsinogenitet har blitt utført hos mus behandlet med orale doser av solriamfetol på 20, 65 og 200 mg/kg/døgn i opptil 104 uker, og hos rotter behandlet med orale doser av solriamfetol på 35, 80 og 200 mg/kg/døgn i opptil 101 uker. Solriamfetol økte ikke insidensen av neoplastiske funn i disse livsvarige karsinogenitetsstudiene. AUC-baserte sikkerhetsmarginer ved høy dose i forhold til maksimal anbefalt human dose (MRHD, 150 mg/døgn) var ca. 7,8 hos mus og ca. 20,7 hos rotter. I lys av negativ gentoksisitet og ingen økning av tumorinsidens i begge karsinogenitetsstudier, kan det konkluderes med at solriamfetol ikke utgjør noen karsinogen risiko for mennesker. Sammenlignet med kontrollgrupper var overlevelsesraten redusert hos (hann)mus behandlet med solriamfetol, maksimalt ved en dose på 65 mg/kg/døgn (AUC-basert sikkerhetsmargin i forhold til MRHD ca. 2,9), men ikke hos rotter behandlet med solriamfetol.

## Embryoføtal utvikling

Mulige effekter på embryoføtal utvikling ble undersøkt hos drektige rotter og kaniner. Embryoføtal toksisitet (økt postimplantasjonstap hos rotter, økt insidens av skjelettforandringer som omfattet feilstillinger i brystben hos rotter og kaniner, rotasjon av bakføtter og bøyde ben i lemmer hos rotter, samt redusert fostervekt hos begge arter) og *situs inversus* hos rotter forekom kun når det forelå maternal toksisitet (redusert kroppsvekt). Det kan ikke fastslås om embryotoksisitet var en følge av maternal toksisitet eller en direkte effekt av solriamfetol. I en distribusjonsstudie hos drektige rotter ble <sup>14</sup>C-solriamfetol påvist i fostermembranen (omtrent dobbelt så høyt nivå som i blod), placenta og hele fosteret (nesten likt blodkonsentrasjonen), og en direkte toksisk effekt på fosteret kan dermed ikke utelukkes. Hos rotter er eksponeringsmarginer ved maternal og utviklings-NOAEL lavere enn human eksponering (0,6–0,7 basert på AUC) ved MRHD, mens eksponeringsmarginer hos kaniner ved maternal og utviklings-NOAEL er < 6 (basert på mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate).

## Prenatal og postnatal utvikling

Hos rotter ga eksponeringsnivåer (AUC) over 0,6–0,7 ganger human eksponering (AUC) ved MRHD under drektighet og laktasjon maternal toksisitet og bivirkninger på avkommets vekst og utvikling. Ved eksponeringsnivåer (AUC) på 8 til 12 ganger human eksponering (AUC) ved MRHD ble det ikke observert langtidseffekter på læring og hukommelse, men parings- og drektighetsindekser hos avkom ble redusert.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

#### Tablettkjerne

Hydroksypropylcellulose  
Magnesiumstearat

#### Filmdrasjering

Polyvinylalkohol  
Makrogol  
Talkum  
Titandioksid (E 171)  
Jernoksid, gult (E 172)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

4 år  
Boks etter anbrudd: 120 dager

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Blisterpakninger: Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bokser: Brukes innen 4 måneder etter anbrudd. Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

PVC/PCTFE/aluminium blisterpakning.  
Pakning inneholdende 7, 28 eller 56 filmdrasjerte tabletter.

Boks av høytetthetspolyetylen (HDPE) med lokk av polypropylen (PP) med barnesikret lukkeanordning og integrert silikagel tørremiddel. Hver boks inneholder 30 eller 100 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/19/1408/001  
EU/1/19/1408/002  
EU/1/19/1408/003  
EU/1/19/1408/004  
EU/1/19/1408/005  
EU/1/19/1408/006  
EU/1/19/1408/007  
EU/1/19/1408/008  
EU/1/19/1408/009  
EU/1/19/1408/010

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

16. januar 2020

## **10. OPPDATERINGSDATO**

21. august 2020

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.