

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ 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).

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
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.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Nach der Marktzulassung gab es Berichte über Überempfindlichkeitsreaktionen, bei denen mindestens eines der folgenden Symptome auftrat: erythematöser Hautausschlag, Ausschlag, Urtikaria (siehe Abschnitt 4.3).

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 suprathérapeutischen 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 $14,2$ μM) und Norepinephrin-Transporter (replizierte $K_i= 3,7$ μM bzw. >10 μM), aber keine relevante Affinität für den Serotonin-Transporter. Solriamfetol hemmte die Wiederaufnahme von Dopamin (replizierte $\text{IC}_{50}=2,9$ und $6,4$ μM) und Norepinephrin ($\text{IC}_{50}=4,4$ μM), 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 Tageshöchst-dosis]) 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 erzielten keine ausreichende Wirksamkeitszunahme, um dosisbedingte Nebenwirkungen aufzuwiegen.

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

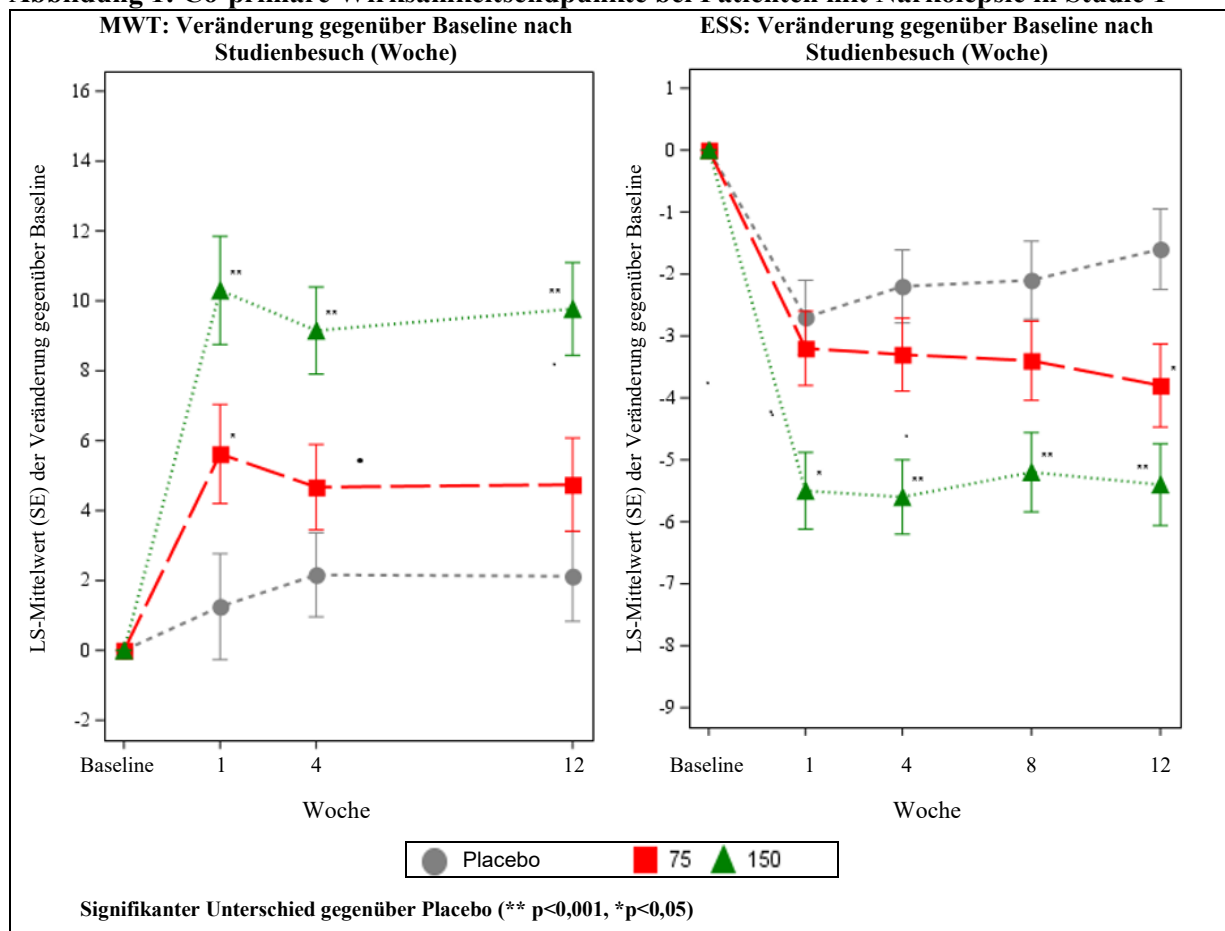
Tabelle 1. Übersicht über die Wirksamkeitsergebnisse in Woche 12 bei Patienten mit Narkolepsie in Studie 1

	Behandlungsgruppen (N)	Mittlerer Baseline-Punktwert (SD)	Mittlere Veränderung gegenüber Baseline	Unterschied gegenüber Placebo (95 % KI)	P-Wert
MWT (Min)	<i>Studie 1</i>		<u>LS-Mittelwert</u> <u>(SE)</u>		
	Placebo (58)	6,15 (5,68)	2,12 (1,29)	-	-
	Sunosi 75 mg (59)	7,50 (5,39)	4,74 (1,34)	2,62 (-1,04; 6,28)	0,1595
	Sunosi 150 mg (55)	7,85 (5,74)	9,77 (1,33)	7,65 (3,99; 11,31)	< 0,0001
ESS	<i>Studie 1</i>		<u>LS-Mittelwert</u> <u>(SE)</u>		
	Placebo (58)	17,3 (2,86)	-1,6 (0,65)	-	-
	Sunosi 75 mg (59)	17,3 (3,53)	-3,8 (0,67)	-2,2 (-4,0; -0,3)	0,0211
	Sunosi 150 mg (55)	17,0 (3,55)	-5,4 (0,66)	-3,8 (-5,6; -2,0)	< 0,0001
		Prozentsatz von Patienten mit Verbesserung*		Prozentualer Unterschied gegenüber Placebo (95 % KI)	P-Wert
PGIc	<i>Studie 1</i>				
	Placebo (58)	39,7 %			-
	Sunosi 75 mg (59)	67,8 %		28,1 (10,8; 45,5)	0,0023 [†]
	Sunosi 150 mg (55)	78,2 %		38,5 (21,9; 55,2)	< 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; [†]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 ≥ 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 zugrundeliegende 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. ≥ 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 %; $p = 0,0005$).

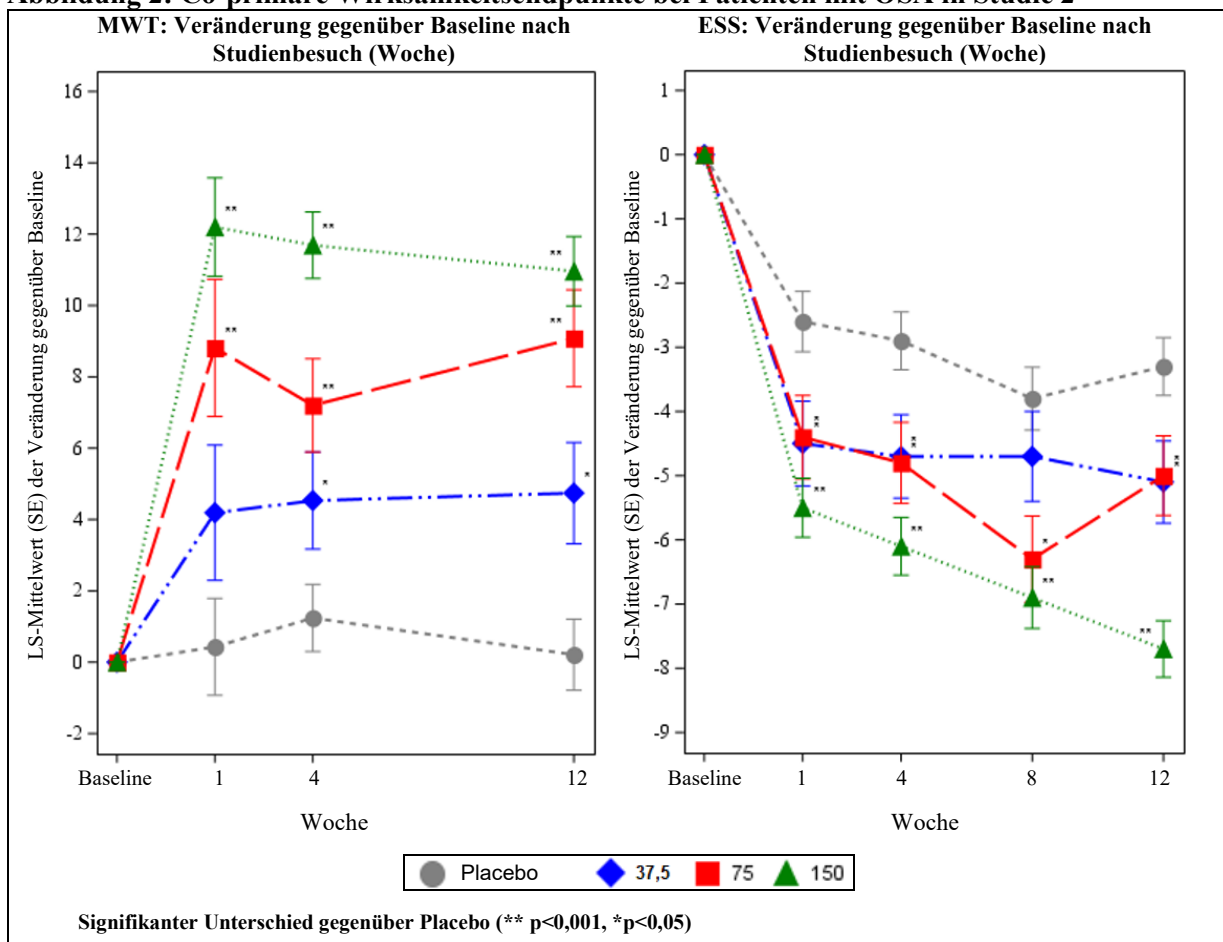
Tabelle 2: Übersicht über die Wirksamkeitsergebnisse in Woche 12 bei Patienten mit OSA in Studie 2

	Behandlungsgruppe (N)	Mittlerer Baseline- Punktwert (SD)	Mittlere Veränderung gegenüber Baseline	Unterschied gegenüber Placebo (95 % KI)	P-Wert
MWT (Min)			<u>LS-Mittelwert</u> <u>(SE)</u>		
	Placebo (114)	12,58 (7,14)	0,21 (1,0)	-	-
	Sunosi 37,5 mg (56)	13,6 (8,15)	4,74 (1,42)	4,53 (1,16; 7,90)	< 0,0086
	Sunosi 75 mg (58)	12,44 (6,91)	9,08 (1,36)	8,87 (5,59; 12,14)	< 0,0001
	Sunosi 150 mg (116)	12,54 (7,18)	10,96 (0,97)	10,74 (8,05; 13,44)	< 0,0001

ESS			LS-Mittelwert (SE)			
	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	
		Prozentsatz von Patienten mit Besserung*		Prozentualer Unterschied gegenüber Placebo (95 % KI)	P-Wert	
PGIc	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 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.

Biotransformation

Solriamfetol unterliegt beim Menschen nur einer minimalen Metabolisierung.

Wechselwirkungen

Abgesehen von einer schwachen CYP2D6-Hemmung (IC_{50} von 360 µM) 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, MATE2K, OCTN1 oder OCTN2 und nur ein schwacher Inhibitor von OCT2 (IC₅₀ von 146 µM) und MATE1 (IC₅₀ von 211 µM). 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 ≥ 90 ml/min/1,73 m²) war die AUC von Solriamfetol bei Patienten mit leichter (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²), mäßiger (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) bzw. schwerer (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) 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 ≥ 90 ml/min/1,73 m²) 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 Tumorzinidenz 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/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.

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 H₂O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 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

7 x 1 Filmtablette in perforierten PVC/PCTFE/Aluminium-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

PVC/PCTFE/Aluminium-Blisterpackungen.
Packungen mit 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

TMC Pharma (EU) Limited
7a Durands Court
45 Parnell Street

Waterford
Co. Waterford
X91 P381
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

DD month YYYY

10. STAND DER INFORMATION

MM/YYYY

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Cilatus Manufacturing Services Limited
Pembroke House
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2
Co. Dublin
D02 EK84
Irland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON - PACKUNGEN ZU 7, 28 und 56 TABLETTEN DER STÄRKE 75 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sunosi 75 mg Filmtabletten
Solriamfetol

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält Solriamfetolhydrochlorid, entsprechend 75 mg Solriamfetol.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7 x 1 Filmtablette
28 Filmtabletten
56 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

TMC Pharma (EU) Limited
7a Durands Court
45 Parnell Street
Waterford
Co. Waterford
X91 P381
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1408/001
EU/1/19/1408/002
EU/1/19/1408/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Sunosi 75 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN - 75 mg STÄRKE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sunosi 75 mg Tabletten
Solriamfetol

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

TMC Pharma (EU) Ltd

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

| |

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON - PACKUNG ZU 7, 28 und 56 TABLETTEN der STÄRKE 150 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sunosi 150 mg Filmtabletten
Solriamfetol

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält Solriamfetolhydrochlorid, entsprechend 150 mg Solriamfetol.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7 x 1 Filmtablette
28 Filmtabletten
56 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1408/006

EU/1/19/1408/007

EU/1/19/1408/008

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Sunosi 150 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN - 150 mg STÄRKE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sunosi 150 mg Tabletten
Solriamfetol

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

TMC Pharma (EU) Ltd

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

| |

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON - PACKUNGEN ZU 30 und 100 TABLETTEN DER STÄRKE 75 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sunosi 75 mg Filmtabletten
Solriamfetol

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält Solriamfetolhydrochlorid, entsprechend 75 mg Solriamfetol.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Filmtabletten
100 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Nach Anbruch der Flasche nicht länger als 120 Tage verwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

TMC Pharma (EU) Limited
7a Durands Court
45 Parnell Street
Waterford
Co. Waterford
X91 P381
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1408/004
EU/1/19/1408/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Sunosi 75 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHEN - 75 mg STÄRKE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sunosi 75 mg Filmtabletten
Solriamfetol

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält Solriamfetolhydrochlorid, entsprechend 75 mg Solriamfetol.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Tabletten
100 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Nach Anbruch der Flasche nicht länger als 120 Tage verwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

TMC Pharma (EU) Limited
7a Durands Court
45 Parnell Street
Waterford
Co. Waterford
X91 P381
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1408/004
EU/1/19/1408/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON - PACKUNG ZU 30 und 100 TABLETTEN DER STÄRKE 150 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sunosi 150 mg Filmtabletten
Solriamfetol

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält Solriamfetolhydrochlorid, entsprechend 150 mg Solriamfetol.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Filmtabletten
100 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Nach Anbruch der Flasche nicht länger als 120 Tage verwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

TMC Pharma (EU) Limited
7a Durands Court
45 Parnell Street
Waterford
Co. Waterford
X91 P381
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1408/009
EU/1/19/1408/010

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Sunosi 150 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHEN - 150 mg STÄRKE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sunosi 150 mg Filmtabletten
Solriamfetol

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält Solriamfetolhydrochlorid, entsprechend 150 mg Solriamfetol.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Tabletten
100 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Nach Anbruch der Flasche nicht länger als 120 Tage verwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

TMC Pharma (EU) Limited
7a Durands Court
45 Parnell Street
Waterford
Co. Waterford
X91 P381
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1408/009
EU/1/19/1408/010

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Sunosi 75 mg Filmtabletten Sunosi 150 mg Filmtabletten Solriamfetol

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Sunosi und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Sunosi beachten?
3. Wie ist Sunosi einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Sunosi aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Sunosi und wofür wird es angewendet?

Sunosi enthält den Wirkstoff Solriamfetol. Solriamfetol erhöht die Menge der in Ihrem Gehirn natürlich vorkommenden Substanzen Dopamin und Norepinephrin. Sunosi unterstützt die Wachheit während des Tages und sorgt dafür, dass Sie sich weniger schläfrig fühlen.

Es wird angewendet

- bei Erwachsenen mit Narkolepsie. Dies ist ein Zustand, bei dem es jederzeit zu plötzlich und unerwartet auftretender starker Schläfrigkeit kommen kann. Bei manchen Patienten mit Narkolepsie treten auch Symptome von Kataplexie auf (Muskelschwäche als Reaktion auf Emotionen wie Wut, Angst, Lachen oder Erstaunen, die in manchen Fällen zum Kollaps führt).
- 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.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Sunosi beachten?

Sunosi darf nicht eingenommen werden, wenn Sie

- allergisch gegen Solriamfetol oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- im vergangenen Jahr einen Herzinfarkt hatten.

- an schwerwiegenden Herzproblemen leiden, wie z. B. Brustschmerzen, die vor kurzem eingesetzt haben oder länger anhalten oder stärker sind als üblich, ein nicht medikamentös eingestellter Bluthochdruck, schwerwiegende Herzrhythmusstörungen oder andere schwerwiegende Herzprobleme.
- ein Arzneimittel namens Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer) zur Behandlung von Depression oder der Parkinson-Krankheit einnehmen oder ein solches Arzneimittel in den letzten 14 Tagen eingenommen haben.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Sunosi einnehmen, wenn Sie folgende Erkrankungen haben oder früher einmal hatten:

- mentale Gesundheitsprobleme, wie z. B. eine Psychose (veränderte Wahrnehmung der Realität) oder extreme Stimmungsschwankungen (bipolare Störung);
- Herzprobleme, Herzinfarkt oder Schlaganfall;
- Bluthochdruck;
- Alkoholabhängigkeit oder jegliche Form von Arzneimittel- oder Drogenmissbrauch oder -abhängigkeit;
- eine Augenerkrankung namens Engwinkelglaukom.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der oben genannten Erkrankungen auf Sie zutrifft, bevor Sie die Behandlung beginnen. Das ist deshalb notwendig, weil Sunosi einige dieser Probleme verschlimmern kann. Ihr Arzt wird überwachen, wie das Arzneimittel auf Sie wirkt.

Sunosi ist kein Ersatz für Ihre primäre OSA-Therapie wie z. B. eine CPAP-Therapie (maschinelle Atmungsunterstützung). Sie sollten diese Behandlung weiterhin anwenden und zusätzlich Sunosi einnehmen.

Kinder und Jugendliche

Sunosi wird nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen. Die Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels in dieser Altersgruppe sind bisher nicht bekannt.

Einnahme von Sunosi zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Sunosi darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie ein Arzneimittel zur Behandlung von Depression oder der Parkinson-Krankheit einnehmen, das als Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer) bezeichnet wird, oder in den vergangenen 14 Tagen einen MAO-Hemmer eingenommen haben, weil die Einnahme eines MAO-Hemmers zusammen mit Sunosi den Blutdruck erhöhen kann.

Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die zur Erhöhung des Blutdrucks oder der Herzfrequenz führen können, oder wenn Sie dopaminerge Arzneimittel (z. B. Pramipexol, Levodopa, Methylphenidat) einnehmen, die zur Behandlung der Parkinson-Krankheit, von Depressionen, des Restless-Legs-Syndroms und von ADHS angewendet werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Sunosi sollte während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, nicht angewendet werden.

Sie sollten Sunosi während der Stillzeit nicht anwenden. Sie und Ihr Arzt müssen entscheiden, ob das Stillen zu vermeiden oder ob die Behandlung mit Sunosi zu unterbrechen oder darauf zu verzichten ist.

Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für Sie und Ihr Kind als auch der Nutzen der Therapie für Sie zu berücksichtigen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es kann Ihnen schwindelig werden oder Ihre Konzentrationsfähigkeit kann eingeschränkt sein. Seien Sie besonders vorsichtig, wenn Sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, wie sich Ihre Grunderkrankung oder dieses Arzneimittel bei Aktivitäten, die Aufmerksamkeit erfordern, auf Sie auswirken, z. B. beim Führen eines Fahrzeugs oder beim Umgang mit Geräten und Maschinen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker:

- zu Beginn der Behandlung
- bei einer Dosisänderung

3. Wie ist Sunosi einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wie viel Sunosi soll eingenommen werden?

Ihr Arzt wird Ihnen sagen, welche Dosis Sunosi Sie einnehmen sollen.

- Die Behandlung bei Narkolepsie beginnt in der Regel mit einer Dosis von 75 mg einmal täglich am Morgen nach dem Aufwachen. Bei manchen Patienten kann eine Anfangsdosis von 150 mg notwendig sein. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, ob dies auf Sie zutrifft. Ihr Arzt kann Ihnen eine niedrigere Dosis von 37,5 mg verordnen. Diese Dosis können Sie durch die Einnahme einer halben 75 mg-Tablette erreichen. Die Tablette sollte mithilfe der Bruchkerbe geteilt werden.
- Die Behandlung bei OSA beginnt in der Regel mit einer Dosis von 37,5 mg einmal täglich am Morgen nach dem Aufwachen. Diese Dosis können Sie durch die Einnahme einer halben 75 mg-Tablette erreichen. Die Tablette sollte mithilfe der Bruchkerbe geteilt werden.
- Nach mindestens 3 Tagen Behandlung kann Ihr Arzt Ihre Tagesdosis auf die am besten geeignete Dosis erhöhen.

Die empfohlene Höchstdosis Sunosi beträgt 150 mg täglich.

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Nehmen Sie die übliche Tagesdosis ein, sofern Sie keine Nierenprobleme haben (siehe unten „Patienten mit Nierenproblemen“).

Patienten mit Nierenproblemen

Wenn Sie Nierenprobleme haben, muss Ihr Arzt die Dosis unter Umständen anpassen.

Einnahme von Sunosi

- Sunosi ist zum Einnehmen.
- Nehmen Sie Sunosi am Morgen gleich nach dem Aufwachen ein.
- Sie können Sunosi zu einer Mahlzeit oder unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen.

Wie lange ist Sunosi einzunehmen?

Sie müssen Sunosi so lange einnehmen, wie Ihr Arzt es Ihnen sagt.

Wenn Sie eine größere Menge von Sunosi eingenommen haben, als Sie sollten

Nach einer Dosis von 900 mg Sunosi (das 6-Fache der Tageshöchstdosis) wurden bei Patienten folgende Symptome beobachtet: unkontrollierbare Bewegungen (tardive Dyskinesie) und Gefühl der Unruhe sowie Sitzunruhe (Akathisie). Diese Symptome verschwanden nach dem Absetzen von Sunosi.

Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt oder an die nächste Notaufnahme und holen Sie Rat ein. Nehmen Sie diese Packungsbeilage und die restlichen Tabletten mit.

Wenn Sie die Einnahme von Sunosi vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme Ihres Arzneimittels zur üblichen Zeit vergessen haben, können Sie es noch einnehmen, wenn bis zu Ihrer Schlafenszeit noch mehr als 9 Stunden Zeit sind. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Sunosi abbrechen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie die Einnahme von Sunosi abbrechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Kopfschmerz

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Angstzustände, Schlafschwierigkeiten, Reizbarkeit, Schwindelgefühl, Gefühl der Fahrigkeit, übermäßiges Schwitzen
- Schneller oder unregelmäßiger Herzschlag, auch als Herzklopfen bezeichnet, Brustkorbbeschwerden
- Erhöhter Blutdruck
- Übelkeit, Durchfall, Bauchschmerzen, Verstopfung, Erbrechen
- Husten, Zusammenpressen der Zähne oder Zähneknirschen, Mundtrockenheit
- Appetitlosigkeit

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Aufgeregtheit, Ruhelosigkeit, Konzentrationsstörung, Zittern (Tremor)
- Anstieg der Herzfrequenz weit über das normale Niveau hinaus
- Kurzatmigkeit
- Brustkorbschmerz
- Durst
- Gewichtsverlust

Über Hautausschlag, Quaddeln und Juckreiz wurde ebenso berichtet.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Sunosi aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche / der Blisterpackung nach „Verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Blisterpackungen: Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Sunosi enthält

Der Wirkstoff ist Solriamfetol.

Sunosi 75 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält Solriamfetolhydrochlorid, entsprechend 75 mg Solriamfetol.

Sunosi 150 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält Solriamfetolhydrochlorid, entsprechend 150 mg Solriamfetol.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Tablettenkern: Hyprolöse, Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Macrogol, Talkum, Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172).

Wie Sunosi aussieht und Inhalt der Packung

Filmtablette.

Sunosi 75 mg Filmtabletten

Gelbe bis dunkelgelbe/orangefarbene längliche Tablette 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 mit der Prägung „150“ auf einer Seite.

Sunosi wird in perforierten PVC/PCTFE/Aluminium-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen zu 7 x 1 Filmtablette, in Blisterpackungen zu 28 und 56 Filmtabletten sowie in Flaschen zu 30 und 100 Filmtabletten angeboten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen

TMC Pharma (EU) Limited
7a Durands Court
45 Parnell Street
Waterford
Co. Waterford
X91 P381

Irland
Tel.: 0800 1815755
E-Mail: medinfo.eur@axsome.com

Hersteller

Cilatus Manufacturing Services Limited
Pembroke House
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2
Co. Dublin
D02 EK84
Irland

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM/YYYY.

Weitere Informationsquellen

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