

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Sunosi 75 mg comprimés pelliculés

Sunosi 150 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Sunosi 75 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient du chlorhydrate de solriamfetol équivalant à 75 mg de solriamfetol.

Sunosi 150 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient du chlorhydrate de solriamfetol équivalant à 150 mg de solriamfetol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Sunosi 75 mg comprimés pelliculés

Comprimé oblong de couleur jaune à jaune foncé de 7,6 mm x 4,4 mm portant la mention « 75 » gravée sur une face et une barre de cassure sur l'autre face.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Sunosi 150 mg comprimés pelliculés

Comprimé oblong de couleur jaune de 9,5 mm x 5,6 mm portant la mention « 150 » gravée sur une face.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Sunosi est indiqué pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive chez les patients adultes atteints de narcolepsie (avec ou sans cataplexie).

Sunosi est indiqué pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive (SDE) chez les patients adultes présentant un syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) dont la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante par un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par un médecin spécialiste de la narcolepsie ou du SAHOS.

Sunosi n'est pas un traitement de l'obstruction des voies aériennes chez les patients présentant un SAHOS. Le traitement primaire du SAHOS doit être maintenu chez ces patients.

La pression artérielle et la fréquence cardiaque doivent être mesurées avant l'instauration du traitement par solriamfetol et contrôlées régulièrement pendant le traitement, en particulier après une augmentation de la dose. Une hypertension préexistante doit être stabilisée avant l'instauration du traitement par solriamfetol et les patients ayant un risque plus élevé d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs (EICM), en particulier les patients présentant une hypertension préexistante, une maladie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire et les patients âgés, doivent être traités avec prudence.

La nécessité de poursuivre le traitement par solriamfetol doit être évaluée à intervalles réguliers. Si un patient présente des augmentations de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque qui ne peuvent pas être contrôlées par une réduction de la dose de solriamfetol ou par une autre intervention médicale appropriée, l'arrêt du solriamfetol doit être envisagé. L'utilisation de médicaments qui augmentent la pression artérielle et la fréquence cardiaque doit se faire avec précaution (voir rubrique 4.5).

## Posologie

### *Narcolepsie*

La dose initiale recommandée est de 75 mg une fois par jour au réveil. En fonction de la réponse clinique, la posologie peut être augmentée en doublant la dose avec un intervalle d'au moins 3 jours, avec une dose quotidienne maximale recommandée de 150 mg une fois par jour.

Si cela est cliniquement indiqué chez les patients présentant des niveaux de somnolence plus sévères, une dose initiale de 150 mg peut être envisagée.

### *SAHOS*

La dose initiale recommandée est de 37,5 mg une fois par jour au réveil. En fonction de la réponse clinique, la posologie peut être augmentée en doublant la dose à intervalles d'au moins 3 jours, avec une dose quotidienne maximale recommandée de 150 mg une fois par jour.

Sunosi peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Les patients doivent éviter de prendre Sunosi moins de 9 heures avant le coucher car cela peut altérer le sommeil nocturne.

### *Utilisation au long cours*

La nécessité d'un traitement continu ainsi que la dose appropriée doivent être évaluées périodiquement pendant le traitement au long cours des patients recevant le solriamfetol.

## Populations particulières

### *Sujets âgés (plus de 65 ans)*

Les données disponibles chez les patients âgés sont limitées. L'utilisation de doses plus faibles et une surveillance étroite doivent être envisagées dans cette population (voir rubrique 4.4). Le solriamfetol est éliminé principalement par voie rénale et les patients âgés étant plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction rénale, un ajustement de la posologie en fonction de la clairance de la créatinine peut être nécessaire chez ces patients.

### *Insuffisance rénale*

Insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 60 à 89 mL/mn) : aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.

Insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 59 mL/min) : la dose initiale recommandée est de 37,5 mg une fois par jour. La dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 75 mg une fois par jour après 5 jours.

Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 mL/min) : la dose recommandée est de 37,5 mg une fois par jour.

Insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine < 15 mL/min) : l'utilisation du solriamfetol chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale n'est pas recommandée.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Sunosi chez les enfants et adolescents (âgés de moins de 18 ans) n'ont encore pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Voie orale.

L'administration d'une dose de 37,5 mg est possible en fractionnant en deux moitiés un comprimé de 75 mg à l'aide de la barre de cassure.

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Antécédents d'infarctus du myocarde au cours de l'année précédente, angor instable, hypertension non contrôlée, arythmies graves et autres affections cardiaques graves.
- Traitement concomitant par inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ou dans les 14 jours qui suivent la fin du traitement par un IMAO (voir rubrique 4.5).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Symptômes psychiatriques

Le solriamfetol n'a pas été évalué chez les patients présentant ou ayant présenté une psychose ou un trouble bipolaire. Une attention particulière doit être portée à ces patients lors du traitement, en raison d'effets indésirables psychiatriques susceptibles d'exacerber les symptômes des troubles psychiatriques préexistants (par exemple épisodes maniaques).

Les patients traités par solriamfetol doivent être étroitement surveillés afin de détecter des effets indésirables tels que l'anxiété, l'insomnie et l'irritabilité. Ces effets indésirables ont été fréquemment observés en début de traitement mais ont eu tendance à se résoudre avec la poursuite du traitement. En cas de persistance ou d'aggravation de ces symptômes, une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement doivent être envisagés.

#### Pression artérielle et fréquence cardiaque

Les analyses des données issues des études cliniques ont montré que le traitement par solriamfetol augmente la pression artérielle systolique, la pression artérielle diastolique et la fréquence cardiaque de façon dose-dépendante.

Les données épidémiologiques montrent que les élévations chroniques de la pression artérielle augmentent le risque d'événements cardiovasculaires majeurs (EICM), incluant accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde et décès de cause cardiovasculaire. L'amplitude de l'augmentation du risque absolu dépend de l'élévation de la pression artérielle et du risque sous-jacent d'EICM dans la population traitée. De nombreux patients atteints de narcolepsie ou de SAHOS présentent de multiples facteurs de risque d'EICM, notamment une hypertension, un diabète, une hyperlipidémie et un indice de masse corporelle (IMC) élevé.

L'utilisation chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire instable, des arythmies graves et d'autres affections cardiaques graves est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Le risque d'augmentations de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque peut être majoré chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère en raison de l'allongement de la demi-vie du solriamfetol.

### Abus

Dans une étude de potentiel d'abus chez l'homme, Sunosi a démontré un potentiel d'abus faible. Les résultats de cette étude clinique ont démontré que le solriamfetol induisait des scores d'appétence pour le produit plus élevés que le placebo, mais généralement similaires ou plus faibles que la phentermine (un psychostimulant faible). Une attention particulière doit être portée aux patients ayant des antécédents d'abus de stimulants (par exemple méthylphénidate, amphétamines) ou d'alcool. Ces patients doivent être surveillés afin que des signes de mésusage ou d'abus de solriamfetol puissent être détectés.

### Glaucome à angle fermé

Une mydriase peut survenir chez les patients traités par le solriamfetol. La prudence est recommandée chez les patients présentant une augmentation de la pression intraoculaire ou ayant un risque de glaucome à angle fermé.

### Femmes en âge de procréer ou leurs partenaires

Les femmes en âge de procréer ou leurs partenaires doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par le solriamfetol (voir rubrique 4.6).

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée (voir rubrique 5.2).

Le solriamfetol ne doit pas être administré de façon concomitante aux IMAO ou dans les 14 jours suivant la fin du traitement par un IMAO en raison de l'augmentation du risque de réaction hypertensive (voir rubrique 4.3).

Le solriamfetol doit être utilisé avec prudence en cas d'utilisation concomitante de médicaments qui augmentent la pression artérielle et la fréquence cardiaque (voir rubrique 4.4).

Des interactions pharmacodynamiques entre le solriamfetol et les médicaments qui augmentent le taux de dopamine ou qui se lient directement aux récepteurs dopaminergiques sont possibles. L'utilisation concomitante de ces médicaments doit se faire avec précaution.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de solriamfetol chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Sunosi n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

### Allaitement

L'excrétion du solriamfetol dans le lait maternel n'est pas connue. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion du solriamfetol dans le lait. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Sunosi en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

## Fertilité

Les effets du solriamfetol sur la fertilité humaine ne sont pas connus. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Une influence mineure sur l'aptitude à conduire est attendue chez les patients recevant des doses stables de solriamfetol. Des sensations vertigineuses et des troubles de l'attention peuvent survenir après la prise de solriamfetol (voir rubrique 4.8).

Les patients présentant des niveaux de somnolence anormaux traités par solriamfetol doivent être informés qu'il est possible que leur niveau d'éveil ne se normalise pas. Chez les patients présentant une somnolence diurne excessive, y compris ceux traités par le solriamfetol, le degré de somnolence doit être réévalué fréquemment et, le cas échéant, il doit être recommandé à ces patients d'éviter de conduire ou d'effectuer toute autre activité potentiellement dangereuse, en particulier en début de traitement ou lors d'une modification de la dose.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient : céphalées (11,1 %), nausées (6,6 %) et diminution de l'appétit (6,8 %).

#### Tableau des effets indésirables

La fréquence des effets indésirables est définie selon la convention MedDRA suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

<b>Classes de systèmes d'organes</b>	<b>Effets indésirables</b>	<b>Fréquence</b>
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit	Fréquent
Affections psychiatriques	Anxiété	Fréquent
	Insomnie	Fréquent
	Irritabilité	Fréquent
	Bruxisme	Fréquent
	Agitation	Peu fréquent
	Impatiences	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées	Très fréquent
	Sensations vertigineuses	Fréquent
	Perturbation de l'attention	Peu fréquent
	Tremblements	Peu fréquent
Affections cardiaques	Palpitations	Fréquent
	Tachycardie	Peu fréquent
Affections vasculaires	Hypertension	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Fréquent
	Dyspnée	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausées	Fréquent
	Diarrhée	Fréquent
	Bouche sèche	Fréquent
	Douleur abdominale	Fréquent
	Constipation	Fréquent
	Vomissements	Fréquent

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hyperhidrose	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Sensation de nervosité	Fréquent
	Gêne thoracique	Fréquent
	Douleur thoracique	Peu fréquent
	Soif	Peu fréquent
Investigations	Augmentation de la fréquence cardiaque	Peu fréquent
	Augmentation de la pression artérielle	Fréquent
	Perte de poids	Peu fréquent

#### Description de certains effets indésirables

##### *Instauration du traitement*

Dans la majorité des cas, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont survenus dans les deux semaines suivant le début du traitement et se sont résolus chez la majorité des patients dans un délai médian de moins de deux semaines.

##### *Effets indésirables dose-dépendants*

Dans les études cliniques de 12 semaines, ayant comparé le solriamfetol aux doses de 37,5 mg, 75 mg et 150 mg par jour au placebo, les effets indésirables suivants ont été dose-dépendants : céphalées, nausées, diminution de l'appétit, anxiété, diarrhée et bouche sèche. L'effet-dose était généralement similaire chez les patients atteints de SAHOS et chez ceux atteints de narcolepsie. Certains effets indésirables tels que l'anxiété, l'insomnie, l'irritabilité et l'agitation ont été fréquemment observés en début de traitement mais ont eu tendance à se résoudre avec la poursuite du traitement. En cas de persistance ou d'aggravation de ces symptômes, une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement doivent être envisagés (voir rubrique 4.4).

##### *Arrêt du traitement*

Dans les études cliniques de 12 semaines contrôlées contre placebo, 11 des 396 patients (3 %) recevant le solriamfetol ont arrêté le traitement en raison d'un effet indésirable contre 1 des 226 patients (< 1 %) recevant le placebo. Les effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement chez plus d'un patient traité par solriamfetol et survenus à une fréquence plus élevée qu'avec le placebo étaient : anxiété, palpitations et impatiences, ayant tous été rapportés avec une fréquence inférieure à 1 %.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration décrit en Annexe V.

## **4.9 Surdosage**

Il n'a pas été rapporté de cas de surdosage de solriamfetol au cours des études cliniques.

Chez des volontaires sains, un effet indésirable de dyskinésie tardive légère et un effet indésirable d'akathisie modérée survenus à une dose supratherapeutique de 900 mg ont été observés ; les symptômes se sont résolus après l'arrêt du traitement.

Il n'existe pas d'antidote spécifique. Dans l'éventualité d'un surdosage accidentel, un traitement symptomatique doit être instauré et les patients devront être étroitement surveillés.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : psychoanaleptiques, sympathomimétiques d'action centrale, Code ATC : {code} N06BA14

#### Mécanisme d'action

Le mécanisme par lequel le solriamfetol améliore l'éveil chez les patients présentant une somnolence diurne excessive associée à la narcolepsie ou au syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil n'est pas totalement connu. Cependant, l'efficacité du solriamfetol pourrait être liée à son effet d'inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline (IRDN).

#### Effets pharmacodynamiques

##### *Données in vitro*

Dans les essais de liaison d'un radioligand sur des cellules exprimant des récepteurs/transporteurs humains clonés, le solriamfetol a présenté une affinité pour les transporteurs de la dopamine ( $K_i$  lors de mesures répétées = 6,3  $\mu\text{M}$  et 14,2  $\mu\text{M}$ ) et de la noradrénaline ( $K_i$  lors de mesures répétées = 3,7  $\mu\text{M}$  et 10  $\mu\text{M}$ ), mais pas d'affinité notable pour le transporteur de la sérotonine. Le solriamfetol a inhibé la recapture de la dopamine ( $CI_{50}$  lors de mesures répétées = 2,9  $\mu\text{M}$  et 6,4  $\mu\text{M}$ ) et de la noradrénaline ( $CI_{50}$  = 4,4  $\mu\text{M}$ ) par ces cellules, mais pas celle de la sérotonine.

##### *Données in vivo chez l'animal*

Aux doses administrées par voie parentérale entraînant des effets éveillants évidents chez le rat, le solriamfetol a augmenté le taux de dopamine dans le striatum et de noradrénaline dans le cortex préfrontal et n'a pas présenté de liaison notable avec les transporteurs de la dopamine et de la noradrénaline dans une étude d'autoradiographie chez le rat.

#### Efficacité et sécurité cliniques

##### *Narcolepsie*

L'étude 1, une étude randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo, en groupes parallèles, d'une durée de 12 semaines, visait à évaluer l'efficacité du solriamfetol chez des patients adultes atteints de narcolepsie (avec ou sans cataplexie).

Pour être inclus dans cette étude, les patients devaient présenter une somnolence diurne excessive (score  $\geq 10$  sur l'échelle de somnolence d'Epworth [ESS - *Epworth Sleepiness Scale*]) et des difficultés pour maintenir l'état d'éveil (latence moyenne d'endormissement < 25 minutes, objectivée par le score moyen des quatre premiers essais du Test de Maintien de l'Éveil (TME) de 40 minutes).

Les critères d'efficacité étaient la variation entre l'inclusion et la semaine 12 de la capacité à rester éveillé, mesurée par la latence moyenne d'endormissement au test TME, la somnolence diurne excessive mesurée à l'aide de l'échelle ESS et l'amélioration de l'état général perçue par le patient selon l'échelle PGIC (*Patient Global Impression of Change*). L'échelle ESS est une échelle d'auto-évaluation par le patient de la probabilité de s'endormir au cours de 8 situations habituelles de la vie quotidienne. L'échelle PGIC est une échelle en 7 points allant de « très forte amélioration » à « très forte aggravation » sur laquelle le patient évalue le changement de son état clinique.

Les patients atteints de narcolepsie étaient caractérisés par une altération du niveau d'éveil et une somnolence diurne excessive, objectivées respectivement par le score de latence moyenne d'endormissement TME et le score ESS lors de l'inclusion (tableau 1). La majorité des patients avait utilisé antérieurement des psychostimulants. Une cataplexie était présente chez environ la moitié des patients ; les caractéristiques démographiques et initiales étaient comparables chez les patients avec ou sans cataplexie.

Dans cette étude, des patients atteints de narcolepsie ont été randomisés pour recevoir le solriamfetol 75 mg, 150 mg ou 300 mg (deux fois la dose quotidienne maximale recommandée) ou le placebo une fois par jour. À la semaine 12, les patients randomisés dans le groupe 150 mg ont présenté des améliorations statistiquement et cliniquement significatives des scores TME et ESS (co-critères principaux) et du score PGIc (critère secondaire d'intérêt) par rapport aux patients recevant le placebo. Les patients randomisés pour recevoir la dose de 75 mg ont présenté des améliorations statistiquement et cliniquement significatives du score ESS, sans amélioration des scores TME ou PGIc (tableau 1). Ces effets étaient dose-dépendants, ont été observés dès la semaine 1 et se sont maintenus pendant toute la durée de l'étude (figure 1). En général, aux mêmes doses, l'amplitude de l'effet a été plus faible chez les patients présentant des niveaux de somnolence plus sévères à l'inclusion que chez ceux dont le niveau de somnolence était moins sévère. À la semaine 12, les patients randomisés pour recevoir la dose de 150 mg de solriamfetol présentaient des améliorations statistiquement significatives du niveau d'éveil pendant toute la journée par rapport au placebo pour chacun des 5 essais du test TME. Cette amélioration persistait environ 9 heures après l'administration. Des améliorations dose-dépendantes de la capacité à effectuer les activités quotidiennes, mesurée par le score de la version abrégée de l'échelle évaluant le retentissement fonctionnel du sommeil FOSQ-10 (*Functional Outcomes of Sleep Questionnaire Short Version*) ont été observées. Les doses supérieures à 150 mg par jour n'apportent pas une augmentation de l'efficacité suffisante par rapport aux effets indésirables liés à la dose.

Le sommeil nocturne mesuré par polysomnographie n'a pas été affecté par l'utilisation du solriamfetol.

**Tableau 1. Vue d'ensemble des résultats d'efficacité à la semaine 12 chez les patients atteints de narcolepsie dans l'étude 1**

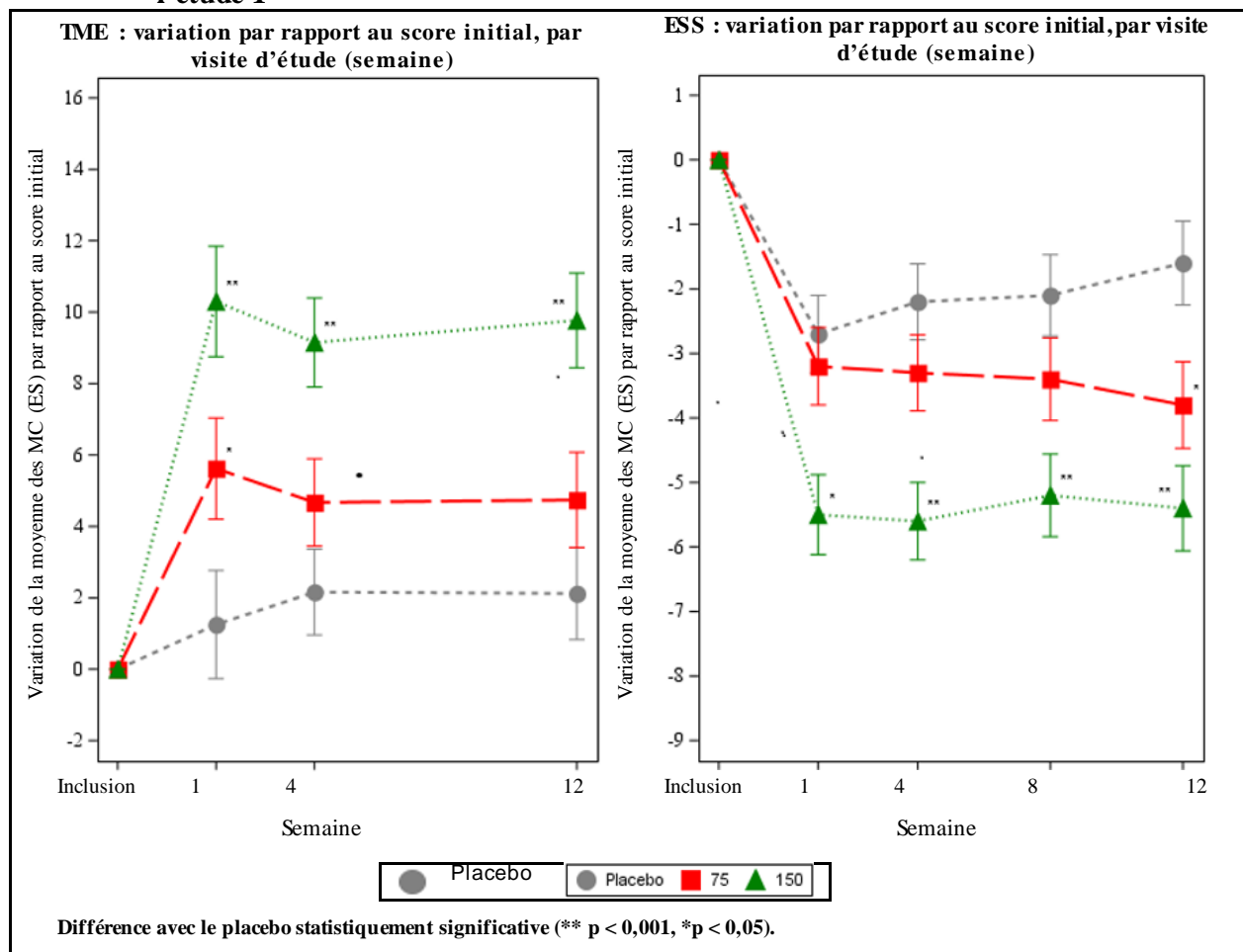
	<b>Groupes de traitement (N)</b>	<b>Score initial moyen (ET)</b>	<b>Variation moyenne par rapport au score initial</b>	<b>Différence avec le placebo (IC à 95 %)</b>	<b>Valeur P</b>
<b>TME (min)</b>	<i>Étude 1</i>		<b>Moyenne des MC (ES)</b>		
	Placebo (58)	6,15 (5,68)	2,12 (1,29)	-	-
	Sunosi 75 mg (59)	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>Étude 1</i>		<b>Moyenne des MC (ET)</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>Pourcentage de patients présentant une amélioration*</b>	<b>Différence en pourcentage avec le placebo (IC à 95 %)</b>	<b>Valeur P</b>	
<b>PGIc</b>	<i>Étude 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

ET = écart-type ; ES = erreur standard ; moyenne des MC = moyenne des moindres carrés ; différence avec le placebo = différence de la moyenne des MC de la variation par rapport au score initial entre le médicament actif et le placebo. Les résultats du test TME sont calculés à partir des quatre premiers essais du test et une variation positive par rapport au score initial représente une amélioration de la latence d'endormissement. Sur l'échelle ESS, une variation négative par rapport au score initial représente une amélioration de la somnolence diurne excessive. \* Le pourcentage de patients présentant une amélioration du score PGIc inclut ceux qui rapportaient une très forte amélioration, une forte amélioration et une amélioration minime.

<sup>†</sup> valeur p nominale.



**Figure 1 : Co-critères d'efficacité principaux chez les patients atteints de narcolepsie dans l'étude 1**



### SAHOS

L'étude 2, une étude de 12 semaines randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo, en groupes parallèles, a évalué l'efficacité du solriamfetol chez des patients adultes présentant un SAHOS. Les co-critères principaux et les critères secondaires d'intérêt de cette étude étaient les mêmes que dans l'étude 1. L'étude 2 était une étude randomisée de sevrage de 6 semaines, en double aveugle, contrôlée contre placebo, évaluant l'efficacité du solriamfetol chez des patients adultes présentant un SAHOS. Les mesures de l'efficacité pendant la période de sevrage randomisée étaient la variation des scores TME et ESS du début à la fin de la période de sevrage randomisée et l'aggravation de l'état clinique général évalué à l'aide de l'échelle PGIC.

Pour être inclus dans ces deux études, les patients devaient présenter à l'inclusion une somnolence diurne excessive (score ESS  $\geq 10$ ) et des difficultés à maintenir le niveau d'éveil (latence moyenne d'endormissement < 30 minutes objectivée par le score moyen des quatre premiers essais du test TME). Les patients étaient éligibles si : 1) ils utilisaient un traitement primaire du SAHOS (quel que soit le niveau d'observance), 2) ils avaient déjà utilisé un traitement primaire pendant au moins un mois avec au moins un ajustement documenté du traitement, ou 3) ils avaient des antécédents d'intervention chirurgicale visant à traiter l'obstruction sous-jacente. Les patients étaient incités à poursuivre leur traitement primaire du SAHOS au même niveau d'utilisation pendant toute l'étude. Les patients n'étaient exclus sur la base de leur utilisation d'un traitement primaire que s'ils avaient refusé d'essayer un traitement primaire tel que PPC, orthèse ou intervention chirurgicale pour traiter l'obstruction sous-jacente.

Dans l'étude 2, les patients atteints d'un SAHOS présentaient une altération du niveau d'éveil et une somnolence diurne excessive (SDE), objectivées respectivement par le score de latence moyenne d'endormissement TME et le score ESS lors de l'inclusion (tableau 2). Environ 71 % des patients adhéraient au traitement (par exemple  $\geq 4$  heures par nuit pendant  $\geq 70$  % des nuits) ; les caractéristiques démographiques et initiales étaient comparables entre les patients, quelle que soit l'observance du traitement primaire du SAHOS. À l'inclusion, un traitement primaire du SAHOS était utilisé par environ 73 % des patients ; 92 % d'entre eux utilisaient la pression positive continue.

Les patients ont été randomisés pour recevoir le solriamfetol 37,5 mg, 75 mg, 150 mg, 300 mg (deux fois la dose quotidienne maximale recommandée) ou le placebo une fois par jour. À la semaine 12, les patients randomisés dans les groupes 75 mg et 150 mg présentaient des améliorations statistiquement significatives des scores TME et ESS (co-critères principaux) ainsi que du score PGIC (critère secondaire d'intérêt) par rapport aux patients recevant le placebo (tableau 2). Les patients randomisés pour recevoir la dose de 37,5 mg de solriamfetol ont présenté des améliorations statistiquement significatives selon les scores TME et ESS. Ces effets, dose-dépendants, ont été observés dès la semaine 1 et se sont maintenus pendant toute la durée de l'étude (figure 2). À la semaine 12, les patients randomisés pour recevoir les doses de 75 mg et 150 mg de Sunosi présentaient des améliorations statistiquement significatives du niveau d'éveil pendant toute la journée par rapport aux patients recevant le placebo pour chacun des 5 essais du test TME. Cette amélioration persistait environ 9 heures après l'administration. Il a été observé des améliorations dose-dépendantes de la capacité à effectuer les activités quotidiennes, mesurées par l'échelle FOSQ-10. Les doses supérieures à 150 mg par jour n'apportent pas une augmentation de l'efficacité suffisante par rapport aux effets indésirables liés à la dose.

Le sommeil nocturne, mesuré par polysomnographie, n'a pas été affecté par l'utilisation du solriamfetol dans l'étude 2. Il n'a pas été observé de modification cliniquement pertinente de l'utilisation par les patients de leur traitement primaire du SAHOS pendant la période d'étude de 12 semaines, quel que soit le groupe. L'observance ou la non-observance du traitement primaire du SAHOS n'a pas mis en évidence de différence d'efficacité.

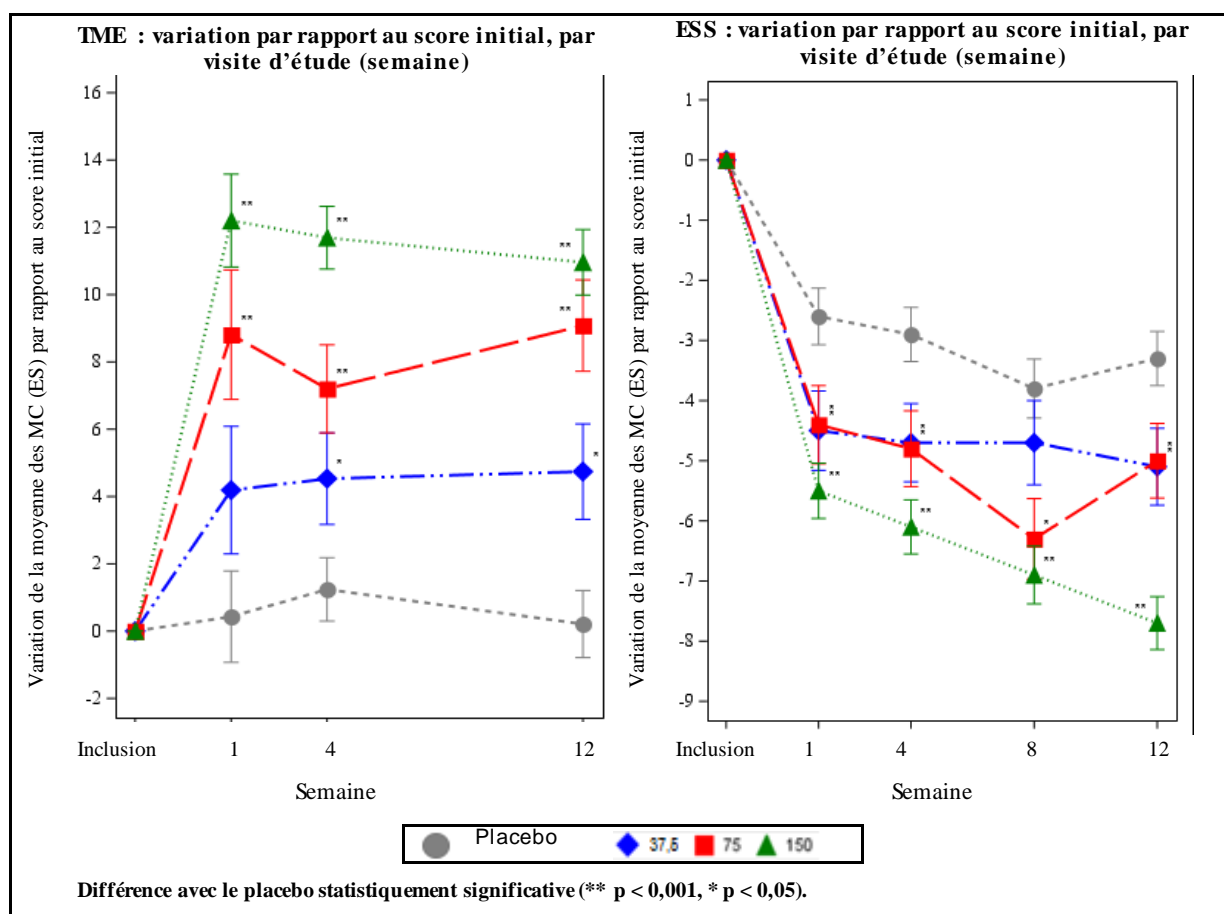
Dans l'étude 3, les caractéristiques démographiques et cliniques initiales étaient similaires à celles de la population de l'étude 2. Le traitement était instauré à la dose de 75 mg une fois par jour, qui pouvait être augmentée en doublant la dose à intervalles d'au moins 3 jours jusqu'à 150 mg ou 300 mg en fonction de l'efficacité et de la tolérance. Les patients pouvaient également diminuer leur posologie à 75 mg ou 150 mg. L'analyse du recueil des posologies a mis en évidence des augmentations de la dose chez la majorité des patients à 150 mg (32 %) et à 300 mg (54 %). Pendant la période de retrait randomisée après 4 semaines de traitement en ouvert, les patients traités par solriamfetol restaient améliorés tandis que les patients recevant le placebo s'aggravaient (différence de la moyenne des moindres carrés de 11,2 minutes pour le score TME et de -4,6 pour le score ESS ;  $p < 0,0001$  pour les deux résultats). Le nombre de patients rapportant une aggravation sur l'échelle PGIC a été plus faible chez les patients traités par solriamfetol (différence relative de -30 % ;  $p = 0,0005$ ).

**Tableau 2. Vue d'ensemble des résultats d'efficacité à la semaine 12 chez les patients présentant un SAHOS dans l'étude 2**

	Groupe de traitement (N)	Score moyen à l'inclusion (ET)	Variation moyenne par rapport à l'inclusion	Différence avec le placebo (IC à 95 %)	Valeur P
<b>TME (min)</b>	Placebo (114)	12,58 (7,14)	<b>Moyenne des MC (ES)</b> 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)	<b>Moyenne des MC (ES)</b> -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>Pourcentage de patients présentant une amélioration*</b>	<b>Différence en pourcentage avec le placebo (IC à 95 %)</b>	<b>Valeur P</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	

ET = écart-type ; ES = erreur standard ; moyenne des MC = moyenne des moindres carrés ; différence avec le placebo = différence de la moyenne des MC de la variation par rapport au score initial entre le médicament actif et le placebo. Les résultats du test TME sont calculés à partir des quatre premiers essais du test et une variation positive par rapport à l'inclusion représente une amélioration de la latence d'endormissement. Sur l'échelle ESS, une variation négative par rapport au score initial représente une amélioration de la somnolence diurne excessive. \* Le pourcentage de patients présentant une amélioration du score PGIc inclut ceux qui rapportaient une très forte amélioration, une forte amélioration et une amélioration minimale.

**Figure 2 : Co-critères d'efficacité principaux chez les patients présentant un SAHOS dans l'étude 2**



### *Efficacité à long terme dans la narcolepsie et le SAHOS*

L'étude 4 était une étude de sécurité à long terme et de maintien de l'efficacité à 1 an du traitement par solriamfetol, incluant une période de sevrage randomisée contrôlée contre placebo de 2 semaines après au moins 6 mois de traitement par solriamfetol, chez des patients adultes atteints de narcolepsie ou de SAHOS qui avaient terminé une étude antérieure.

Les mesures de l'efficacité pendant la période de sevrage randomisée étaient la variation du score ESS entre l'inclusion et la fin de la période de sevrage randomisée, et l'aggravation de l'état clinique général évalué par le score PGIc. La dose initiale et le schéma de titration étaient identiques à ceux de l'étude 3.

Pendant la période de sevrage randomisée, après au moins 6 mois de traitement en ouvert, les patients traités par solriamfetol restaient améliorés tandis que les patients recevant le placebo s'aggravaient (différence de la moyenne des MC de -3,7 pour le score ESS ;  $p < 0,0001$ ). Le nombre de patients rapportant une aggravation du score PGIc a été plus faible chez les patients traités par solriamfetol (différence relative de -36,2 % ;  $p < 0,0001$ ). Ces résultats montrent le maintien de l'efficacité à long terme lors de la poursuite du traitement par solriamfetol et une inversion du bénéfice à l'arrêt du traitement.

Chez les patients qui utilisaient un traitement primaire du SAHOS au début de l'étude, l'utilisation de celui-ci n'a pas été modifiée au cours de l'étude à long terme.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Sunosi dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique âgée de 6 ans à

moins de 18 ans dans le traitement symptomatique de la somnolence diurne excessive dans la narcolepsie (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

La biodisponibilité orale du solriamfetol est d'environ 95 %, avec un pic plasmatique atteint après un temps médian ( $T_{max}$ ) de 2 heures (1,25 à 3 heures) après administration à jeun.

La prise du solriamfetol avec un repas hyperlipidique a entraîné des modifications minimales de la  $C_{max}$  et de l'aire sous la courbe (ASC) ; cependant le  $T_{max}$  a été prolongé d'environ une heure. Les résultats démontrent que le solriamfetol peut être pris au cours ou en dehors des repas.

### Distribution

Le volume apparent de distribution du solriamfetol est d'environ 198,7 litres, indiquant une distribution tissulaire importante au-delà du compartiment vasculaire. La liaison aux protéines plasmatiques est de 13,3 % à 19,4 % pour des concentrations de solriamfetol de 0,059 à 10,1 µg/mL dans le plasma humain. Le rapport moyen des concentrations sang/plasma est de 1,16 à 1,29, suggérant une faible liaison du solriamfetol aux cellules sanguines.

### Biotransformation

Le solriamfetol est peu métabolisé chez l'homme.

### *Interactions*

À l'exception d'un faible effet inhibiteur du CYP2D6 ( $CI_{50}$  de 360 µM), le solriamfetol n'est pas un substrat ni un inhibiteur de l'une des principales enzymes du CYP et n'est pas un inducteur des enzymes CYP1A2, 2B6, 3A4 ou UGT1A1 aux concentrations cliniquement pertinentes. Le solriamfetol ne semble pas être un substrat ou un inhibiteur des transporteurs membranaires P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 ou OAT3. Le solriamfetol est éliminé principalement sous forme inchangée dans les urines et est un substrat à faible affinité de nombreux transporteurs rénaux de substances actives cationiques, sans forte affinité pour chaque transporteur individuel testé OCT2, MATE1, OCTN1 et OCTN2. Le solriamfetol n'est pas un inhibiteur des transporteurs rénaux OCT1, MATE2-K, OCTN1 ou OCTN2, mais est un inhibiteur faible d'OCT2 ( $CI_{50}$  de 146 µM) et de MATE1 ( $CI_{50}$  de 211 µM). Considérés globalement, ces résultats démontrent que des interactions pharmacocinétiques cliniquement pertinentes sont peu probables chez les patients traités par solriamfetol.

### Élimination

La demi-vie apparente moyenne d'élimination du solriamfetol est de 7,1 heures et la clairance totale apparente est d'environ 19,5 L/h. La clairance rénale du solriamfetol est d'environ 18,2 L/h.

Dans une étude de bilan massique chez l'homme, environ 95 % de la dose de solriamfetol étaient retrouvés sous forme inchangée dans les urines et 1 % ou moins de la dose était retrouvé sous forme de métabolite inactif mineur N-acétyl solriamfetol. La clairance rénale représentait la majeure partie de la clairance totale apparente et était d'environ 3 fois la clairance de la créatinine, ce qui indique que la sécrétion tubulaire active du solriamfetol est probablement la principale voie d'élimination.

### Linéarité/non-linéarité

Le solriamfetol présente une pharmacocinétique linéaire dans l'éventail de doses utilisées chez l'homme. L'état d'équilibre est atteint en 3 jours et l'administration une fois par jour d'une dose de 150 mg devrait entraîner une accumulation minimale du solriamfetol (1,06 fois l'exposition après administration d'une dose unique).

## Populations particulières

### *Insuffisance rénale*

Par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale ( $DFGe \geq 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ), l'ASC du solriamfetol était plus élevée d'environ 1,5 fois, 2,3 fois et 4,4 fois et le  $t_{1/2}$  était augmenté d'environ 1,2 fois, 1,9 fois et 3,9 fois chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ( $DFGe$  de 60 à  $89 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ), modérée ( $DFGe$  de 30 à  $59 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) ou sévère ( $DFGe < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) respectivement. En général, les valeurs de la  $C_{\text{max}}$  moyenne et du  $T_{\text{max}}$  médian n'étaient pas modifiées par l'insuffisance rénale.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) non hémodialysés et chez les patients atteints d'IRT sous hémodialyse, l'ASC du solriamfetol était plus élevée d'environ 6,2 et 4,6 fois respectivement et le  $t_{1/2}$  était augmenté d'au moins 13 fois par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale ( $DFGe \geq 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ).

Chez les patients atteints d'IRT, 21 % de la dose de solriamfetol en moyenne ont été éliminés par hémodialyse.

### *Âge, sexe, groupe ethnique*

L'analyse PK de population a indiqué que les covariables intrinsèques d'âge, de sexe et de groupe ethnique n'ont pas d'effets cliniquement pertinents sur la pharmacocinétique du solriamfetol.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de génotoxicité et de fertilité mâle et femelle n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des études de toxicologie en administration répétée avec administration orale quotidienne ont été menées chez la souris (durée de 3 mois, dose sans effet nocif observé [DSENO] :  $17 \text{ mg/kg/jour}$ ), le rat (durée de 6 mois avec une période de récupération de 3 mois, DSENO non établie, dose minimale avec effet nocif observé [DMENO] :  $29 \text{ mg/kg/jour}$ ) et le chien (durée de 12 mois avec une période de récupération de 3 mois, DSENO non établie, DMENO :  $8 \text{ mg/kg/jour}$ ). Les marges de sécurité du solriamfetol sur la base des ASC déterminées dans ces études (à partir de la comparaison avec l'ASC clinique à la dose maximale recommandée chez l'homme de  $150 \text{ mg}$  par jour) étaient  $< 1$  chez la souris (sur la base de la DSENO) et  $< 2$  chez le rat et le chien (sur la base de la DMENO), en raison principalement d'effets pharmacologiques excessifs du solriamfetol sur l'activité du SNC.

Des études de cancérogenèse à long terme ont été effectuées chez la souris avec administration de doses orales de solriamfetol de  $20$ ,  $65$  et  $200 \text{ mg/kg/jour}$  pendant une durée allant jusqu'à 104 semaines et chez le rat avec administration de doses orales de solriamfetol de  $35$ ,  $80$  et  $200 \text{ mg/kg/jour}$  pendant une durée allant jusqu'à 101 semaines. Le solriamfetol n'a pas augmenté l'incidence d'anomalies néoplasiques dans ces études de cancérogenèse à vie. À la dose élevée correspondant à la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH,  $150 \text{ mg/jour}$ ), les marges de sécurité sur la base des ASC étaient d'environ  $7,8$  chez la souris et d'environ  $20,7$  chez le rat. Du fait des résultats négatifs des études de génotoxicité et de l'absence d'augmentation de l'incidence de tumeurs dans les deux études de cancérogenèse, il peut être conclu que le solriamfetol n'entraîne pas de risque de carcinogénicité chez l'homme. Par rapport aux animaux témoins, le taux de survie était diminué chez les souris (mâles) traitées par le solriamfetol, avec une diminution maximale à la dose de  $65 \text{ mg/kg/jour}$  (marge de sécurité sur la base de l'ASC d'environ  $2,9$  par rapport à la DMRH), mais pas chez les rats traités par le solriamfetol.

## Développement embryonnaire et fœtal

Les effets possibles sur le développement embryonnaire et fœtal ont été étudiés chez des rates et des lapines gravides. Une toxicité embryonnaire et fœtale (augmentation des pertes post-implantation chez le rat, augmentation de l'incidence d'anomalies squelettiques incluant des défauts d'alignement des sternèbres chez le rat et le lapin, une rotation des membres postérieurs, une courbure des os des

membres chez le rat et diminution du poids des fœtus chez les deux espèces) et un *situs inversus* chez le rat n'ont été observés qu'en présence d'une toxicité maternelle (diminution du poids corporel chez les deux espèces). Il n'est pas possible de déterminer si l'embryotoxicité était une conséquence de la toxicité maternelle ou un effet direct du solriamfetol. Dans une étude de distribution chez des rates gravides, le <sup>14</sup>C-solriamfetol a été détecté dans les membranes fœtales (à une concentration environ deux fois plus élevée que dans le sang), dans le placenta et chez les fœtus complets (à une concentration quasi similaire à la concentration sanguine) et un effet toxique direct sur le fœtus ne peut donc être exclu. Chez le rat, les marges d'exposition aux DSENO maternelle et fœtale sont inférieures à l'exposition chez l'homme (0,6 à 0,7 sur la base de l'ASC) à la DMRH, tandis que chez le lapin, les marges d'exposition aux DSENO maternelle et fœtale sont < 6 (sur la base d'une dose en mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle).

### Développement prénatal et postnatal

Chez le rat, des niveaux d'exposition (ASC) pendant la gestation et l'allaitement supérieurs à 0,6 à 0,7 fois l'exposition chez l'homme (ASC) à la DMRH ont entraîné une toxicité maternelle et des effets indésirables sur la croissance et le développement des petits. Aux niveaux d'exposition (ASC) représentant 8 à 12 fois l'exposition (ASC) chez l'homme à la DMRH, il n'a pas été observé d'effets à long terme sur l'apprentissage et la mémoire, mais une diminution des indices d'accouplement et de fertilité des petits a été constatée.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Hydroxypropylcellulose  
Stéarate de magnésium

#### Pelliculage

Alcool (poly)vinylique  
Macrogol  
Talc  
Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer jaune (E172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.  
Flacons après première ouverture : 120 jours.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Plaquettes : ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Flacons : à utiliser dans les 4 mois après ouverture. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquette en polychlorure de vinyle (PVC)/polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE)/aluminium.  
Boîtes contenant 7, 28 ou 56 comprimés pelliculés.

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant en polypropylène (PP) contenant du gel de silice dessiccant. Chaque flacon contient 30 ou 100 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

16 janvier 2020

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

16 janvier 2020

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.