

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave. Voir la rubrique « Effets indésirables » pour les modalités de déclaration des effets secondaires.

SUNOSI®

Composition

Principes actifs

Chlorhydrate de solriamfetol

Excipients

Hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium

Pelliculage : Poly (alcool vinylique), macrogola, talc, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172)

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

SUNOSI 75 mg comprimés pelliculés

Comprimé oblong de couleur jaune à jaune foncé, portant la mention « 75 » gravée sur une face et une barre de sécabilité sur l'autre face, sécable.

1 comprimé contient 89,25 mg de chlorhydrate de solriamfetol équivalant à 75 mg de solriamfetol.

SUNOSI 150 mg comprimés pelliculés

Comprimé oblong de couleur jaune, portant la mention « 150 » gravée sur une face.

1 comprimé contient 178,50 mg de chlorhydrate de solriamfetol équivalant à 150 mg de solriamfetol.

Indications/Possibilités d'emploi

SUNOSI est indiqué pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive 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. SUNOSI est indiqué pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive chez les patients adultes souffrant de narcolepsie.

Restrictions d'utilisation

SUNOSI n'est pas indiqué pour le traitement causal (traitement primaire) de l'obstruction des voies aériennes sous-jacente accompagnée d'un SAHOS. Un traitement primaire du SAHOS (p.ex. par

CPAP) doit être instauré pour une durée adéquate, ou il faut tout au moins essayer de l'instaurer, avant le traitement d'une somnolence diurne excessive par SUNOSI. Le traitement primaire du SAHOS doit être maintenu pendant le traitement par SUNOSI, qui ne peut se substituer à ce traitement primaire.

Posologie/Mode d'emploi

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

SUNOSI 75 mg comprimés pelliculés portant la mention « 75 » gravée sur une face et une barre de sécabilité sur l'autre face. Une dose de 37,5 mg est possible en divisant un comprimé de 75 mg en deux moitiés à l'aide de la barre de sécabilité.

SUNOSI 150 mg comprimés pelliculés portant la mention « 150 » gravée sur une face.

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 perturber le sommeil nocturne.

Posologie

Narcolepsie

La dose initiale recommandée est de 75 mg une fois par jour au réveil. Si cela est cliniquement indiqué chez les patients présentant des niveaux de somnolence plus sévères, une dose initiale de 150 mg peut être envisagée.

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 journalière maximale recommandée de 150 mg une fois par jour.

SAHOS

SUNOSI n'est pas recommandé pour le traitement de l'obstruction des voies aériennes sous-jacente chez les patients présentant un SAHOS. Le traitement primaire du SAHOS doit être maintenu chez ces patients.

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 journalière maximale recommandée de 150 mg une fois par jour.

Utilisation à long terme : la nécessité de poursuivre le traitement ainsi que la posologie appropriée doivent être évaluées régulièrement pendant le traitement à long terme des patients par SUNOSI.

Patients présentant des troubles de la fonction rénale

Insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 60 à 89 mL/min) : 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 7 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) : SUNOSI n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale.

Patients présentant des troubles de la fonction hépatique

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.

Patients âgés

Parmi les patients traités par SUNOSI au cours des études cliniques sur la narcolepsie et le SAHOS, 13% (125 sur 935) étaient âgés de 65 ans et plus.

Aucune différence cliniquement significative en termes de sécurité ou d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés et plus jeunes.

Le solriamfetol est éliminé principalement par voie rénale et les patients âgés étant plus susceptibles de présenter une fonction rénale réduite, un ajustement de la posologie en fonction de la clairance de la créatinine peut être nécessaire chez ces patients.

Enfants et adolescents

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

Aucune étude clinique n'a été réalisée sur l'utilisation de SUNOSI chez les enfants et les adolescents.

Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique « Excipients ».
- Utilisation concomitante d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ou utilisation dans les 14 jours qui suivent la fin du traitement par des IMAO (voir rubrique « Interactions »).
- Antécédents d'infarctus du myocarde au cours de l'année précédente, angor instable, hypertension non contrôlée, arythmies graves et autres affections cardiaques graves.

L'utilisation de SUNOSI chez les patients souffrant d'affections cardiaques graves n'a pas été étudiée (voir rubrique « Mises en garde et précautions »).

Mises en garde et précautions

Symptômes psychiatriques

SUNOSI n'a pas été étudié 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'aggraver les symptômes des troubles psychiatriques préexistants (p.ex. épisodes maniaques).

Les patients traités par SUNOSI doivent être étroitement surveillés afin de détecter des effets indésirables tels que l'anxiété, l'insomnie et l'irritabilité, qui sont susceptibles d'aggraver les troubles ou les symptômes psychiatriques préexistants. Ces effets indésirables ont été fréquemment observés en début de traitement, mais ont eu tendance à disparaître 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 doit être envisagé.

Pression artérielle et fréquence cardiaque

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

Lors des études contrôlées menées sur des patients souffrant de narcolepsie ou présentant un SAHOS pendant 12 semaines, les variations moyennes observées pour la pression artérielle et la fréquence cardiaque au cours de la journée, aux doses de 37,5, 75 et 150 mg, étaient dose-dépendantes par rapport au placebo. Chez les patients souffrant de narcolepsie, les variations moyennes entre le début de l'étude et la semaine 12 se situaient entre -1,2 et -0,1 mmHg pour la pression artérielle systolique, entre 1,0 et 1,8 mmHg pour la pression artérielle diastolique, et entre -0,3 et 1,6 battement par minute pour la fréquence cardiaque. Chez les patients présentant un SAHOS, les variations moyennes entre le début de l'étude et la semaine 12 se situaient entre 0,6 et 1,9 mmHg pour la pression artérielle systolique, entre 0,1 et 0,7 mmHg pour la pression artérielle diastolique, et entre 0,5 et 2,2 battements par minute pour la fréquence cardiaque. Des variations dépassant les limites de ces plages moyennes pour la pression artérielle et la fréquence cardiaque ont été observées chez certains individus.

Le risque d'augmentations de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque peut être accru chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère en raison de l'allongement de la demi-vie de SUNOSI.

Avant le début du traitement par SUNOSI, il convient de mesurer la pression artérielle et d'arriver à contrôler une éventuelle hypertension. La pression artérielle doit être contrôlée régulièrement au

cours du traitement et un traitement doit être instauré en cas d'hypertension *de novo* ou d'exacerbation d'une hypertension préexistante. La prudence est de mise pendant le traitement des patients présentant un risque accru d'événements cardiovasculaires graves (major adverse cardiovascular events, MACE), en particulier les patients présentant des affections cardiovasculaires ou cérébrovasculaires connues, une hypertension préexistante ou les patients âgés. La prudence s'impose en cas d'utilisation en association avec d'autres médicaments qui provoquent une élévation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque (voir rubrique « Interactions »).

La nécessité de poursuivre le traitement de ces patients par SUNOSI doit être évaluée régulièrement. En cas d'élévation de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque ne pouvant pas être ramenée à la normale par une réduction de la dose de SUNOSI ou par une autre intervention médicale appropriée, l'arrêt de SUNOSI doit être envisagé.

Abus

Dans une étude portant sur le potentiel d'abus chez l'homme, SUNOSI a démontré un potentiel d'abus faible. Les résultats de cette étude clinique ont mis en évidence que SUNOSI a obtenu des scores plus élevés pour l'attractivité du médicament (« Drug Liking ») que pour celle du placebo, mais généralement similaires ou plus faibles que pour celle de la phentermine (un psychostimulant faible). Une attention particulière doit être portée aux patients ayant des antécédents connus de toxicomanie; ces patients doivent être surveillés afin que des signes de mésusage ou d'abus de SUNOSI puissent être détectés.

Dépendance

Les effets de l'arrêt brutal de SUNOSI après au moins 6 mois de traitement ont été évalués chez les patients souffrant de narcolepsie ou présentant un SAHOS dans le cadre d'une étude de sécurité et d'efficacité à long terme ainsi que pendant les périodes de suivi de sécurité de 2 semaines des études de phase 3. Rien ne suggère que l'arrêt brutal de SUNOSI chez certains sujets ait entraîné un schéma constant d'événements indésirables indiquant une dépendance physique ou des phénomènes de sevrage.

Glaucome à angle fermé

Une mydriase peut survenir chez les patients traités par SUNOSI. La prudence est recommandée chez les patients présentant une pression intraoculaire élevée ou un risque de glaucome à angle fermé.

Interactions

Aucune étude des interactions n'a été réalisée (voir rubrique « Interactions pharmacocinétiques »).

La prudence est de rigueur en cas d'utilisation concomitante de médicaments qui augmentent la pression artérielle et la fréquence cardiaque (voir rubrique « Mises en garde et précautions »). SUNOSI ne doit pas être administré de façon concomitante aux IMAO ou dans les 14 jours suivant la fin du traitement par des IMAO en raison de l'augmentation du risque de réaction hypertensive (voir rubrique « Contre-indications »).

Les médicaments dopaminergiques qui augmentent le taux de dopamine ou qui se lient directement aux récepteurs dopaminergiques peuvent entraîner des interactions pharmacodynamiques avec SUNOSI. Les interactions de SUNOSI avec les médicaments dopaminergiques n'ont pas été étudiées. L'utilisation de SUNOSI en association avec ces médicaments doit se faire avec précaution.

Interactions pharmacocinétiques

Aucune étude clinique n'a été réalisée sur les interactions du solriamfetol avec d'autres médicaments. Hormis une faible inhibition du CYP2D6 (CI_{50} de 360 μ M), le solriamfetol n'est ni un substrat ni un inhibiteur des principales enzymes du CYP (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4) et ne provoque aucune induction des enzymes du CYP 1A2, 2B6, 3A4 ou UGT1A1 aux concentrations cliniquement significatives. Le solriamfetol ne semble être ni un substrat ni un inhibiteur des transporteurs membranaires tels que P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 ou OAT3. Il est principalement excrété dans les urines sous forme inchangée et est un substrat avec une faible affinité de plusieurs transporteurs rénaux de cations de principes actifs, sans forte affinité pour les différents transporteurs étudiés (OCT2, MATE1, OCTN1 et OCTN2). Ce n'est pas un inhibiteur des transporteurs rénaux OCT1, MATE2-K, OCTN1 ou OCTN2, et un inhibiteur très faible d'OCT2 (CI_{50} de 146 μ M) et de MATE1 (CI_{20} de 211 μ M). Dans l'ensemble, ces résultats permettent de conclure à une faible probabilité d'interactions pharmacocinétiques cliniquement significatives chez les patients prenant du solriamfetol.

Grossesse, Allaitement

Grossesse

Les femmes en âge de procréer et leurs partenaires masculins doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par le solriamfetol.

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de solriamfetol chez la femme enceinte. Des études expérimentales animales ont mis en évidence une toxicité maternelle, embryonnaire et fœtale ainsi que des effets tératogènes chez le rat et le lapin (voir rubrique « Données précliniques »). Le risque potentiel chez l'homme étant inconnu, SUNOSI ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ni par les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

On ignore si le solriamfetol passe dans le lait maternel. Les études expérimentales animales ont mis en évidence que le solriamfetol passe dans le lait. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. SUNOSI ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Les effets du solriamfetol chez l'homme ne sont pas connus. Les études expérimentales animales n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité (voir « Donnée précliniques »).

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

SUNOSI a une légère influence sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines.

Les patients présentant des niveaux de somnolence anormaux traités par SUNOSI 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 SUNOSI, 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.

Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité de SUNOSI a été étudiée chez 935 patients (âgés de 18 à 75 ans) souffrant de narcolepsie ou présentant un SAHOS. Au cours des études contrôlées contre placebo d'une durée de 12 semaines, 396 de ces patients ont été traités par SUNOSI à des doses de 37,5 mg (SAHOS uniquement), 75 mg et 150 mg une fois par jour. Les informations présentées ci-dessous se fondent sur les résultats groupés des études contrôlées contre placebo d'une durée de 12 semaines menées sur des patients souffrant de narcolepsie ou présentant un SAHOS.

Tableau des effets indésirables

La fréquence des effets indésirables est définie selon la convention MedDRA suivante :

Très fréquents ($\geq 1/10$); fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); occasionnels ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$); rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$); très rares ($< 1/10\ 000$), fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Classes de système d'organes	Effets indésirables	Fréquence
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit	Fréquents
Affections psychiatriques	Anxiété	Fréquents
	Insomnie	Fréquents
	Irritabilité	Fréquents
	Bruxisme	Fréquents
	Agitation	Occasionnels
	Impatiences	Occasionnels
Affections du système nerveux	Céphalées	Très fréquents
	Sensations vertigineuses	Fréquents
	Troubles de l'attention	Occasionnels
	Tremblements	Occasionnels
Affections cardiaques	Palpitations	Fréquents
	Tachycardie	Occasionnels
Affections vasculaires	Hypertension	Occasionnels
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Fréquents
	Dyspnée	Occasionnels
Affections gastro-intestinales	Nausées	Fréquents
	Diarrhée	Fréquents
	Bouche sèche	Fréquents
	Douleur abdominale	Fréquents
	Constipation	Fréquents
	Vomissements	Fréquents
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hyperhidrose	Fréquents
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Sensation de nervosité	Fréquents
	Gêne thoracique	Fréquents
	Douleur thoracique	Occasionnels
	Soif	Occasionnels
Investigations	Augmentation de la fréquence cardiaque	Occasionnels
	Augmentation de la pression artérielle	Fréquents
	Perte de poids	Occasionnels

Description d'effets indésirables spécifiques et informations complémentaires

Instauration du traitement

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

Réactions d'hypersensibilité

Après la mise sur le marché, des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées ; elles étaient accompagnées d'un ou de plusieurs des effets suivants : rash érythémateux, rash, urticaire.

Effets indésirables dose-dépendants

Dans les études cliniques d'une durée de 12 semaines, ayant comparé SUNOSI 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. La relation dose-effet était généralement similaire chez les patients présentant un SAHOS et chez ceux souffrant de narcolepsie.

Arrêt du traitement

Dans les études cliniques contrôlées contre placebo d'une durée de 12 semaines, 11 des 396 patients (3%) recevant SUNOSI 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 SUNOSI et survenus plus fréquemment qu'avec le placebo étaient l'anxiété (2/396 ; <1%), les palpitations (2/396 ; <1%) et les impatiences (2/396 ; <1%).

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne EIViS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Surdosage

Aucun cas de surdosage de SUNOSI n'a été rapporté au cours des études cliniques.

Signes et symptômes

Chez les sujets sains, les effets indésirables ont été une dyskinésie tardive légère et une akathisie modérée, survenus à une dose suprathérapeutique de 900 mg. Les symptômes ont disparu après l'arrêt du traitement.

Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique à SUNOSI. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale, l'hémodialyse a permis d'éliminer environ 21% d'une dose de 75 mg. En cas de surdosage accidentel, un traitement symptomatique et de soutien doit être instauré, et les patients doivent être étroitement surveillés, de la manière indiquée dans leur situation.

Propriétés/Effets

Code ATC

N06BA14

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action par lequel le solriamfetol améliore l'éveil chez les patients présentant une somnolence diurne excessive associée à une narcolepsie ou un 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 norépinéphrine (noradrénaline) (IRDN).

Pharmacodynamique

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 μM et 14,2 μM) et de la norépinéphrine (noradrénaline) (K_i lors de mesures répétées = 3,7 μM et >10 μM), 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 μM et 6,4 μM) et de la norépinéphrine (noradrénaline) (CI_{50} = 4,4 μM), mais pas celle de la sérotonine, par ces cellules. Le solriamfetol n'a pas d'affinité de liaison significative pour le transporteur de la sérotonine (K_i = 81,5 μM) et n'inhibe pas la recapture de la sérotonine (CI_{50} > 100 μM). Il se lie aux récepteurs 5HT1A et aux adrénorécepteurs alpha-2A et alpha-2B. Sa liaison aux récepteurs 5HT1A est associée à une faible activité agoniste, mais la liaison aux récepteurs alpha-2A et alpha-2B, mesurée lors d'études *in vitro* basées sur des cellules, n'est pas associée à une activité fonctionnelle.

Le solriamfetol n'a pas d'affinité de liaison significative pour les récepteurs de la dopamine, de la sérotonine, de la norépinéphrine, du GABA, de l'adénosine, de l'histamine, de l'oréxine, des benzodiazépines, de l'acétylcholine muscarinique ou de l'acétylcholine nicotinique.

Données *in vivo* chez l'animal

Aux doses administrées par voie parentérale, qui ont eu des effets significatifs favorisant l'éveil chez le rat, le solriamfetol a augmenté le taux de dopamine dans le striatum et de norépinéphrine (noradrénaline) dans le cortex préfrontal, et n'a pas présenté de liaison significative aux transporteurs de la dopamine et de la norépinéphrine (noradrénaline) dans une étude d'autoradiographie chez le rat.

Électrophysiologie cardiaque

L'effet de SUNOSI sur l'intervalle QT/QTcF a été étudié chez des sujets sains. À une dose supratherapeutique de 6 fois la dose maximale recommandée, SUNOSI n'allonge pas l'intervalle QTcF dans une mesure cliniquement significative.

Efficacité clinique

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 de SUNOSI chez des patients adultes souffrant de narcolepsie (avec ou sans cataplexie).

Pour être inclus dans cette étude, les patients devaient présenter une somnolence diurne excessive (score ≥ 10 sur l'échelle de somnolence d'Epworth [ESS - Epworth Sleepiness Scale]) et des difficultés à maintenir l'état d'éveil (latence moyenne d'endormissement < 25 minutes), documentée par le score moyen des quatre premiers essais du test de maintien de l'éveil (TME) de 40 minutes au début de l'étude.

Les critères d'efficacité étaient l'évolution entre le début de l'étude et la semaine 12 de la capacité à rester éveillé, mesurée par la latence moyenne d'endormissement selon le 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 un instrument d'auto-évaluation en 8 points par le patient de la probabilité d'endormissement au cours d'activités 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 souffrant de narcolepsie étaient caractérisés par une altération du niveau d'éveil et une somnolence diurne excessive, tel qu'indiqué par le score de latence moyenne d'endormissement TME et le score ESS au début de l'étude. 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, un total de 239 patients souffrant de narcolepsie ont été randomisés pour recevoir SUNOSI (75 mg, 150 mg ou 300 mg [deux fois la dose journalière maximale recommandée]) ou le placebo une fois par jour. Les patients devant prendre la dose de 150 mg ont reçu 75 mg les 3 premiers jours, avant que la dose ne soit augmentée à 150 mg. À la semaine 12, les patients randomisés dans le groupe 150 mg ont présenté des améliorations statistiquement et cliniquement significatives des scores TME (différence d'effet thérapeutique : 7,7 minutes) et ESS (différence d'effet thérapeutique: 3,8 points) ainsi que du score PGIC (critère d'évaluation secondaire important) par rapport aux patients recevant le placebo. Les patients randomisés pour recevoir la dose de 75 mg ont présenté des améliorations statistiquement significatives du score ESS, sans amélioration des scores TME ou PGIC. Ces effets étaient dose-dépendants, ont été observés dès la semaine 1 et se

sont maintenus pendant toute la durée de l'étude. En général, aux mêmes doses, l'amplitude de l'effet a été plus faible chez les patients présentant des niveaux de somnolence plus sévères au début de l'étude 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 SUNOSI présentaient des améliorations statistiquement significatives du niveau d'éveil pendant toute la journée par rapport au placebo, pour chacun des 5 essais du 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.

Le sommeil nocturne, mesuré par polysomnographie, n'a pas été affecté par l'utilisation de SUNOSI.

SAHOS

Une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo d'une durée de 12 semaines (étude 2) menée sur des patients présentant un SAHOS a démontré l'efficacité de SUNOSI en termes d'amélioration de l'éveil et de la réduction de la somnolence excessive chez les patients adultes présentant un SAHOS. Les co-critères d'évaluation primaires de l'efficacité étaient l'évolution des scores TME et ESS entre le début de l'étude et la semaine 12. Le pourcentage de patients présentant une amélioration (minime, nette ou très nette) à la semaine 12, mesurée à l'aide de l'échelle PGIC, était un critère d'évaluation secondaire prédéfini.

Au total, 476 patients présentant un SAHOS ont été randomisés pour recevoir le solriamfetol (37,5 mg, 75 mg, 150 mg ou 300 mg) 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 co-critères d'évaluation primaires, à savoir les scores TME (différence d'effet thérapeutique: 8,9 minutes et 10,7 minutes, respectivement) et ESS (différence d'effet thérapeutique: 1,7 point et 4,5 points, respectivement) ainsi que le score PGIC (critère d'évaluation secondaire important), par rapport aux patients recevant le placebo. Les patients randomisés pour recevoir la dose de 37,5 mg de solriamfetol ont présenté des améliorations statistiquement significatives des scores TME (différence d'effet thérapeutique : 4,5 minutes) et ESS (différence d'effet thérapeutique: 1,9 point) par rapport au placebo. Ces effets, dose-dépendants, ont été observés dès la semaine 1 et se sont maintenus pendant toute la durée de l'étude. L'évolution du pourcentage de patients présentant une amélioration selon l'échelle PGIC était aussi statistiquement significative par rapport au placebo aux doses de 75 mg et 150 mg. Des améliorations dose-dépendantes de la capacité à effectuer les activités quotidiennes, mesurées par l'échelle FOSQ-10, ont été observées.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques au début de l'étude étaient comparables dans les groupes traités par SUNOSI et par le placebo. L'âge médian était de 55 ans (plage allant de 20 à

75 ans), 37% étaient des femmes, 76% étaient d'origine européenne, 19% étaient d'afro-américaine et 4% étaient d'origine asiatique.

Le sommeil nocturne, mesuré par polysomnographie, n'a pas été affecté par l'utilisation de SUNOSI dans l'étude 2. L'observance du traitement primaire du SAHOS au début de l'étude était comparable dans les groupes placebo et SUNOSI, et n'a changé dans aucun des groupes au cours des 12 semaines d'étude.

Données à long terme

Le maintien de l'effet de SUNOSI sur l'amélioration de l'éveil et la réduction de la somnolence diurne excessive chez les patients souffrant de narcolepsie ou présentant un SAHOS a été étudié dans deux études contrôlées contre placebo avec phase de sevrage randomisée.

L'étude 3 était une étude de sevrage multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo d'une durée de 6 semaines menée sur 174 patients adultes présentant un SAHOS ayant été diagnostiqué. Les co-critères d'évaluation primaires de l'efficacité étaient l'évolution du temps moyen d'éveil et ESS entre le début et la fin de la phase de sevrage randomisée. Au cours d'une phase de titration en ouvert d'une durée de 2 semaines, le traitement par SUNOSI des patients a été initié à une dose de 75 mg une fois par jour, qui a ensuite été augmentée jusqu'à la dose maximale tolérée (entre 75 mg et 300 mg par jour). À cette posologie, les patients ont poursuivi le traitement avec une dose stable pendant une phase de 2 semaines. À la fin de cette phase à dose stable, 124 patients ayant rapporté une « nette » ou « très nette » amélioration sur l'échelle PGIC ainsi que des améliorations des scores TME et ESS ont été inclus dans une phase de sevrage en double aveugle et randomisés en deux groupes égaux soit pour continuer le traitement par SUNOSI à la même posologie que pendant la phase à dose stable, soit pour passer au placebo. Les patients traités par le placebo ont présenté une dégradation statistiquement significative de la somnolence, mesurée par les scores TME et ESS, par rapport aux patients qui ont continué le traitement par SUNOSI.

L'étude 4 était une étude en ouvert d'une durée de 52 semaines menée sur 638 patients souffrant de narcolepsie ou présentant un SAHOS et qui avaient déjà terminé une étude précédente. Au cours d'une phase de titration en ouvert d'une durée de 2 semaines, le traitement par SUNOSI des patients a été initié à une dose de 75 mg une fois par jour, qui a ensuite été augmentée jusqu'à la dose maximale tolérée (entre 75 mg et 300 mg par jour). Les patients ont ensuite pris cette dose pendant la phase de traitement en ouvert d'une durée de 38 semaines (patients ayant participé auparavant aux études 1 et 2) ou de 50 semaines (tous les autres patients). L'étude comportait aussi une phase de sevrage randomisée d'une durée de 2 semaines. Après 6 mois de traitement à dose stable, 282 patients (79 souffrant de narcolepsie et 203 présentant un SAHOS) ont été inclus dans la phase de sevrage randomisée. Ils ont été randomisé en deux groupes égaux soit pour continuer le

traitement par SUNOSI à la même posologique que pendant la phase d'entretien, soit pour passer au placebo. Le critère d'évaluation primaire de l'efficacité était l'évolution du score ESS entre le début et la fin de la phase de sevrage randomisée. Les patients traités par SUNOSI ont montré une amélioration durable, tandis que les patients traités par le placebo ont montré une aggravation pendant la phase de sevrage randomisée, après au moins 6 mois de traitement en ouvert (variation de la moyenne des moindres carrés de -3,7 pour le score ESS ; $p < 0,0001$). Le nombre de patients rapportant une aggravation du score PGlc a été plus faible chez les patients traités par SUNOSI (variation en pourcentage de -36,2% ; $p < 0,0001$).

Les résultats de l'étude 4 ont démontré le maintien de l'efficacité à long terme lors de la poursuite du traitement par SUNOSI et une inversion du bénéfice à l'arrêt du traitement. Chez les patients qui prenaient un traitement primaire du SAHOS au début de l'étude, la prise n'a pas été modifiée au cours de l'étude à long terme.

Pharmacocinétique

Absorption

La biodisponibilité orale du solriamfetol est d'environ 95%, avec des pics de concentration plasmatique atteints après un temps médian (T_{max}) de 2 heures (plage allant de 1,25 à 3 heures) après une administration à jeun.

La prise du solriamfetol avec un repas riche en lipides a uniquement entraîné des modifications minimales de la C_{max} et de l'aire sous la courbe (ASC); cependant, un délai supplémentaire d'environ 1 heure a été observé pour atteindre le T_{max} .

Distribution

Le volume apparent de distribution du solriamfetol est d'environ 199 litres, indiquant une distribution tissulaire importante au-delà du compartiment vasculaire. La liaison aux protéines plasmatiques était de 13,3% à 19,4% pour des concentrations de solriamfetol allant de 0,059 à 10,1 µg/mL dans le plasma humain. Le rapport moyen des concentrations sang/plasma allait de 1,16 à 1,29, suggérant une faible liaison du solriamfetol aux cellules sanguines.

Métabolisme

Le solriamfetol est peu métabolisé chez l'homme.

Élimination

La demi-vie d'élimination moyenne apparente du solriamfetol est de 7,1 heures et la clairance totale apparente 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 dans les urines sous forme inchangée et 1% ou moins de la dose sous forme de métabolite inactif mineur, le N-acétyle solriamfetol. La clairance rénale représentait la majeure partie de la

clairance totale apparente et était environ 3 fois supérieure à la clairance de la créatinine, ce qui indique que la sécrétion tubulaire active de la substance mère est probablement la principale voie d'élimination.

Linéarité/non-linéarité

Le solriamfetol présente une pharmacocinétique linéaire sur la plage de doses allant de 42 à 1008 mg (environ 0,28 à 6,7 fois la dose maximale recommandée). L'état d'équilibre est atteint en 3 jours et l'administration d'une dose de 150 mg une fois par jour est susceptible d'entraîner une accumulation minimale du solriamfetol (1,06 fois l'exposition après l'administration d'une dose unique) avec une C_{max} de 835 ng/ml et une ASC_{tau} de 8874 ng*h/mL.

Cinétique pour certains groupes de patients

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

Enfants et adolescents

L'utilisation du solriamfetol chez les enfants et les adolescents n'a pas été étudiée.

Troubles de la fonction rénale

L'ASC du solriamfetol était environ 1,5 fois, 2,3 fois et 4,4 fois, respectivement, supérieure et le $T_{1/2}$ environ 1,2 fois, 1,9 fois et 3,9 fois, respectivement, supérieur chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (DFGe de 60 à 89 mL/min/1,73 m²), modérée (DFGe de 30 à 59 mL/min/1,73 m²) ou sévère (DFGe <30 mL/min/1,73 m²) par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale (DFGe ≥90 mL/min/1,73 m²). En général, les valeurs de la C_{max} moyenne et du T_{max} médian n'étaient pas influencées par l'insuffisance rénale.

L'ASC du solriamfetol était environ 6,2 et 4,6 fois, respectivement, supérieure et le $T_{1/2}$ au moins 13 fois supérieur chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale non hémodialysés et ceux hémodialysés par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale (DFGe ≥90 mL/min/1,73 m²). L'administration de SUNOSI aux patients atteints d'insuffisance rénale terminale n'est pas recommandée. Chez ces patients, l'hémodialyse a permis d'éliminer en moyenne 21% de la dose de solriamfetol.

Troubles de la fonction hépatique

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.

Données précliniques

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

Toxicité en cas d'administration répétée

Des études sur la toxicité en administration répétée de doses journalières orales ont été menées sur la souris (durée de 3 mois, dose sans effet nocif observé [DSENO]: 17 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 mg/kg/jour) et le chien (durée de 12 mois avec une période de récupération de 3 mois, DSENO non établie, DMENO: 8 mg/kg/jour). Les facteurs 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 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 des effets pharmacologiques excessifs du solriamfetol sur l'activité du SNC.

Carcinogénicité

Des études sur la carcinogénicité ont été menées sur la souris avec l'administration de doses orales de solriamfetol de 20, 65 et 200 mg/kg/jour pendant une durée allant jusqu'à 104 semaines et chez le rat avec l'administration de doses orales de solriamfetol de 35, 80 et 200 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 sur la carcinogénicité à vie. À la dose élevée correspondant à la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH, 150 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 de la génotoxicité négative et de l'absence d'augmentation de l'incidence de tumeurs dans les deux études sur la carcinogénicité, il peut être conclu que le solriamfetol ne présente 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 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.

Toxicité sur la reproduction

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, une rotation des membres postérieurs, une déformation des os des membres et un situs inversus chez le rat, des défauts d'alignement des sternèbres chez le lapin et une diminution du poids des fœtus chez les deux espèces) n'a été observée chez les deux espèces qu'en présence d'une toxicité maternelle (diminution du poids corporel chez les deux espèces). Il n'est pas possible de déterminer si la toxicité embryonnaire était une conséquence de la toxicité maternelle ou un effet direct du solriamfetol. Dans une étude de distribution chez des rates gravides, le ¹⁴C-solriamfetol a été détecté dans les membranes fœtales (à une concentration environ deux fois plus élevée que dans le sang), dans le placenta et dans l'ensemble du fœtus (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, par rapport aux DSENO maternelle et pour le processus de développement, sont inférieures à l'exposition chez l'homme à la DMRH (0,6 à 0,7 fois sur la base de l'ASC), tandis que chez le lapin, les marges d'exposition, par rapport aux DSENO maternelle et pour le processus de développement, sont <6 (sur la base d'une dose en mg/m² 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 (ASC) chez l'homme à la DMRH ont entraîné une toxicité maternelle et des effets nocifs sur la croissance ainsi que le développement de la progéniture. Aux niveaux d'exposition (ASC) représentant 8 à 12 fois l'exposition (ASC) chez l'homme à la DMRH, aucun effet à long terme sur l'apprentissage et la mémoire n'a été observé, mais une diminution des indices d'accouplement et de gestation de la progéniture a été constatée.

Autres données

Études sur des animaux juvéniles

Dans une étude pivot sur la toxicité chez des rats juvéniles, le solriamfetol a été administré par voie orale, par sonde, une fois par jour, du 21^e au 111^e jour après la naissance. À la fin du traitement et d'une phase de récupération d'une durée de 10 semaines, on a constaté une mortalité, des signes cliniques légers, une perte de poids et une diminution de la prise de poids, une réduction de la prise alimentaire, un retard de maturité sexuelle chez les femelles et l'élévation du taux de phosphore sérique. Il n'y a pas eu d'effets dus au solriamfetol sur les évaluations comportementales, le cycle œstral, l'accouplement et la fertilité, les examens ophtalmologiques, les paramètres hématologiques ou la coagulation, les observations macroscopiques à la nécropsie, les examens des ovaires et de l'utérus, les examens du sperme, le poids des organes, la longueur des fémurs ou l'histopathologie. Un examen neuropathologique approfondi n'a pas révélé de modifications du poids du cerveau, des

dimensions macroscopiques du cerveau, des mesures morphométriques du cerveau, des observations histopathologiques au niveau du cerveau, de la moelle épinière, des nerfs crâniens, des ganglions spinaux, des nerfs spinaux ventraux et dorsaux, des nerfs périphériques, des muscles squelettiques ou des yeux. En ce qui concerne la toxicité générale, la dose sans effet nocif (DSEN) chez les rats juvéniles est associée à des expositions plasmatiques (ASC) chez l'homme correspondant environ au double de l'exposition à la dose maximale recommandée. Le rapport entre l'exposition des rats et chez l'homme (ASC) au niveau sans effet nocif observé sur la croissance et le développement est d'environ 24 pour les mâles et 2,4 pour les femelles.

Remarques particulières

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention « EXP » sur l'emballage.

Remarques particulières concernant le stockage

Ne pas conserver au-dessus de 25°C.

Conserver hors de portée des enfants.

Remarques concernant la manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Numéro d'autorisation

68177 (Swissmedic)

Présentation

SUNOSI 75 mg: Emballage à 28 comprimés pelliculés (sécables) [B]

SUNOSI 150 mg: Emballage à 28 comprimés pelliculés [B]

Titulaire de l'autorisation

Clinipace AG

Chriesbaumstrasse 2

8604 Volketswil

Zurich

Suisse

Fabricant

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd

Irlande

Mise à jour de l'information

Juillet 2021