

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrSUNOSI®

comprimés de solriamfétol

Comprimé pelliculé à 75 mg et 150 mg de solriamfétol (sous forme de chlorhydrate de solriamfétol),  
voie orale

Psychoanaleptique

Axsome Malta Ltd.  
Pinto Business Centre, Level 4, Office 4  
Mill Street, Qormi, QRM 3104  
Malta

Date d'approbation initiale :  
24 août 2022

Date de révision  
21 juin 2024

Importé par : Innomar Strategies Inc.  
3470 Superior Crt.  
Oakville, Ontario L6L 0C4

Numéro de contrôle : 281424

SUNOSI® est une marque déposée de Axsome Malta Ltd. ou de ses sociétés affiliées  
© 2021 Axsome Malta Ltd. Tous droits réservés.

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 Mises en garde et précautions, 7.1.2 Allaitement

06/2024

### TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLEAU DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.4 Administration.....	6
4.5 Dose oubliée.....	6
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>7</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>7</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>8</b>
7.1 Populations particulières.....	10
7.1.1 Femmes enceintes.....	10
7.1.2 Allaitement .....	11
7.1.3 Enfants (< 18 ans) .....	11
7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans) .....	11
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>11</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	11
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques .....	13
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques .....	18
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres	

	données quantitatives.....	19
	8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché.....	19
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>19</b>
	9.1 Interactions médicamenteuses graves .....	19
	9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	19
	9.4 Interactions médicament-médicament .....	20
	9.5 Interactions médicament-aliments.....	20
	9.6 Interactions médicament-plantes médicinales.....	20
	9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire .....	20
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>20</b>
	10.1 Mode d'action .....	20
	10.2 Pharmacodynamie.....	20
	10.3 Pharmacocinétique.....	21
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>23</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>23</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>24</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>24</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>24</b>
	14.1 Conception des essais et aspects démographiques des études.....	24
	14.2 Résultats de l'étude .....	26
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>35</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>35</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>	<b>38</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

SUNOSI® (solriamfétol) est indiqué pour :

- le traitement de la somnolence diurne excessive (SDE) chez les adultes atteints de narcolepsie.
- le traitement de la somnolence diurne excessive chez les adultes atteints d'apnée obstructive du sommeil (AOS).

SUNOSI n'est pas indiqué pour le traitement de l'obstruction sous-jacente des voies respiratoires chez les patients présentant une AOS. Il est recommandé de déployer le maximum de mesures thérapeutiques afin de traiter l'obstruction sous-jacente des voies respiratoires avec un traitement primaire de l'AOS (p. ex. ventilation à pression positive continue [CPAP]), pendant une période adéquate, avant d'entreprendre un traitement de la SDE avec SUNOSI. Le traitement primaire de l'obstruction sous-jacente des voies respiratoires associée à l'AOS doit être maintenu durant le traitement par SUNOSI. SUNOSI n'est pas un traitement de substitution du traitement primaire de l'AOS.

#### 1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### 1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les données concernant les patients âgés de 65 ans ou plus sont limitées.

Les médecins qui choisissent de traiter des personnes âgées avec SUNOSI doivent considérer le traitement dans le contexte d'une fréquence supérieure de diminution de la fonction rénale, d'affections concomitantes ainsi que de traitements concomitants, qui pourraient nécessiter des ajustements posologiques et une surveillance plus rapprochée (voir les sections [4.2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et modification posologique](#); [7.1.4 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées \[> 65 ans\]](#)).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

SUNOSI est contre-indiqué chez les patients qui :

- présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour en obtenir une liste complète, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- reçoivent un traitement concomitant par des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) ou qui ont reçu un traitement par des IMAO dans les 14 jours précédents, en raison du risque de crise hypertensive (voir la section [9.2 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Aperçu des interactions médicamenteuses](#)).
- ont fait un infarctus du myocarde au cours de la dernière année ou présentent un angor instable, une hypertension non maîtrisée, des arythmies cardiaques graves ou d'autres problèmes cardiaques graves (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#)).
- présentent une insuffisance rénale terminale (voir les sections [4.2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et modification posologique, Patients présentant une insuffisance rénale](#);

10.3 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

- Avant de mettre en route le traitement, mesurer la tension artérielle et la fréquence cardiaque et vérifier que la tension artérielle est adéquatement maîtrisée. Surveiller la tension artérielle et la fréquence cardiaque, pendant la période d'ajustement de la dose puis périodiquement pendant le traitement (voir les sections [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#); [8.1 EFFETS INDÉSIRABLES, Aperçu des effets indésirables](#); [10.2 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, Électrophysiologie cardiaque](#)).
- L'utilisation concomitante de SUNOSI avec d'autres médicaments qui augmentent la tension artérielle et (ou) la fréquence cardiaque (p. ex. les sympathomimétiques) n'a pas été évaluée. Il faut faire preuve de prudence si SUNOSI est administré en concomitance avec d'autres médicaments qui augmentent la tension artérielle et (ou) la fréquence cardiaque (voir les sections [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#); [8.1 EFFETS INDÉSIRABLES, Aperçu des effets indésirables](#); [10.2 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, Électrophysiologie cardiaque](#)).
- Les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère et qui sont traités par SUNOSI doivent être étroitement surveillés pour tout changement de leur tension artérielle et (ou) de leur fréquence cardiaque (voir les sections [4.2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et modification posologique](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#); [10.3 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#)).
- Administrer SUNOSI une fois par jour, au réveil, avec ou sans nourriture.
- Éviter de prendre SUNOSI dans les 9 heures précédant le coucher, car le médicament pourrait perturber le sommeil.
- Utilisation à long terme : Chez les patients qui suivent un traitement prolongé par SUNOSI, il est recommandé d'évaluer périodiquement la nécessité de poursuivre le traitement ainsi que la dose appropriée.
- SUNOSI ne constitue pas un traitement de l'obstruction des voies aériennes sous-jacente chez les patients présentant une AOS. Le traitement primaire de l'AOS doit être maintenu chez ces patients.

### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

- Narcolepsie
  - La dose de départ recommandée est de 75 mg, une fois par jour, au réveil.
  - Selon la réponse clinique et la tolérabilité, on peut doubler la dose après un intervalle d'au moins 3 jours. La dose quotidienne maximale recommandée est de 150 mg, une fois par jour. Les doses supérieures à 150 mg, une fois par jour, n'offrent pas d'effet bénéfique additionnel permettant de compenser les effets indésirables liés à la dose (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Apnée obstructive du sommeil (AOS)
  - La dose de départ recommandée est de 37,5 mg, une fois par jour, au réveil.

- Selon la réponse clinique et la tolérabilité, on peut doubler la dose après un intervalle d'au moins 3 jours. La dose quotidienne maximale recommandée est de 150 mg, une fois par jour. Les doses supérieures à 150 mg, une fois par jour, n'offrent pas d'effet bénéfique additionnel permettant de compenser les effets indésirables liés à la dose (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Patients présentant une insuffisance rénale
  - Insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 60 à 89 mL/min) : Aucune modification posologique n'est nécessaire.
  - Insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 59 mL/min) : La dose de départ recommandée est de 37,5 mg, une fois par jour. Selon la tolérabilité, 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) : Uniquement si les bienfaits du traitement par SUNOSI sont jugés supérieurs aux risques, on pourra administrer le médicament à une dose maximale de 37,5 mg, une fois par jour.  
  
Les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère et doivent être étroitement surveillés pour tout changement de leur tension artérielle et (ou) de leur fréquence cardiaque (voir les sections [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#); [10.3 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#)).
  - Insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine < 15 mL/min) : Le traitement est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (voir les sections [2 CONTRE-INDICATIONS](#); [10.3 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#); [Pharmacocinétique](#); [Populations et états pathologiques particuliers](#)).
- Enfants (< 18 ans) :
  - Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.
- Personnes âgées (> 65 ans) :
  - Étant donné que l'élimination du solriamfétol se fait principalement par les reins, et que les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une fonction rénale diminuée, chez ces patients, il peut être nécessaire d'ajuster la dose du médicament en fonction de la clairance de la créatinine (voir les sections [7.1.4 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées \[> 65 ans\]](#)).

#### 4.4 Administration

Administrer SUNOSI par voie orale au réveil, avec ou sans nourriture. Éviter de prendre SUNOSI dans les 9 heures précédant l'heure prévue du coucher, car le médicament pourrait perturber le sommeil s'il est pris trop tard dans la journée.

Pour administrer une dose de 37,5 mg, on peut couper le comprimé de 75 mg sur la rainure.

#### 4.5 Dose oubliée

Si le patient omet la dose prévue du matin, il peut la prendre plus tard dans la journée, à condition de respecter un délai de 9 heures entre la prise du médicament et l'heure du coucher.

Éviter de prendre SUNOSI moins de 9 heures avant l'heure prévue du coucher, car le médicament

pourrait alors interférer avec le sommeil nocturne. Si le patient se rend compte qu'il a oublié une dose alors qu'il prévoit aller au lit moins de 9 heures plus tard, il ne doit pas prendre cette dose. Il devra prendre la prochaine dose prévue le matin suivant.

## 5 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage par le solriamfétol n'a été relevé dans les études cliniques.

Dans une étude clinique portant sur des volontaires sains, on a relevé un cas de dyskinésie tardive légère et un cas d'akathisie modérée, tous deux survenus à une dose suprathérapeutique de 900 mg; les symptômes ont disparu après l'arrêt du traitement.

On ne dispose d'aucun agent pouvant annuler les effets de SUNOSI. L'hémodialyse a permis d'éliminer environ 21 % d'une dose de 75 mg du médicament chez des patients présentant une insuffisance rénale terminale. Dans l'éventualité d'une surdose accidentelle, il faut administrer un traitement symptomatique et de soutien et mettre en place une surveillance rapprochée du patient, y compris une surveillance cardiovasculaire, selon le cas.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou le numéro sans frais de Santé Canada : 1 844-POISON-X (1 844-764-7669).

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Forme posologique, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé oblong, pelliculé, renfermant du chlorhydrate de solriamfétol équivalant à une dose de solriamfétol de :  75 mg (jaune à jaune foncé; sécable)  150 mg (jaune)	Noyau du comprimé : hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium.  Enrobage : dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, polyalcool de vinyle, polyéthylène glycol et talc.

Échantillon de 7 comprimés en plaquette alvéolée, pour un total de 75 mg.

Conditionnés en plaquettes alvéolées de 28 ou 56 comprimés.

Conditionnés en flacons avec fermeture à l'épreuve des enfants renfermant 30 ou 100 comprimés.

Certains formats d'emballages peuvent ne pas être commercialisés.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Cardiovasculaire

#### Tension artérielle et fréquence cardiaque

Dans des essais cliniques contrôlés de 12 semaines menés chez des patients atteints de narcolepsie ou d'AOS, le traitement par SUNOSI a augmenté la tension artérielle systolique moyenne, la tension artérielle diastolique moyenne et la fréquence cardiaque moyenne, comparativement au placebo, proportionnellement à la dose dans l'intervalle compris entre 37,5 mg, 75 mg et 150 mg (voir la section [8.1 EFFETS INDÉSIRABLES, Aperçu des effets indésirables](#)).

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

Il est recommandé de mesurer la tension artérielle et de maîtriser l'hypertension avant la mise en route du traitement par SUNOSI. Il faut surveiller régulièrement la tension artérielle pendant le traitement, y compris pendant la période d'ajustement posologique, et traiter toute hypertension nouvelle ou exacerbation d'une hypertension existante. Il faut aborder avec prudence le traitement des patients présentant un risque accru d'EICM, plus particulièrement les patients ayant une affection cardiovasculaire ou cérébrovasculaire connue, une hypertension préexistante, ou encore les patients âgés (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

L'utilisation concomitante de SUNOSI avec d'autres médicaments qui augmentent la tension artérielle et (ou) la fréquence cardiaque (p. ex. les sympathomimétiques) n'a pas été évaluée dans les essais cliniques contrôlés. La prudence est recommandée lors du traitement avec SUNOSI de patients qui prennent aussi d'autres médicaments qui augmentent la tension artérielle et la fréquence cardiaque (voir la section [9.3 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament](#)).

La nécessité de poursuivre le traitement par SUNOSI doit être réévaluée périodiquement. Dans l'éventualité où une augmentation de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque ne peut être maîtrisée au moyen d'une diminution de la dose de SUNOSI ou d'une autre intervention médicale appropriée, il faut envisager de mettre fin au traitement par SUNOSI.

Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère, le risque d'augmentation de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque peut être plus important, en raison de la demi-vie prolongée de SUNOSI (voir la section [10.3 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#)).

### Dépendance/tolérance

Le médecin qui prescrit SUNOSI doit tenir compte du potentiel d'abus. Il convient d'évaluer rigoureusement les patients ayant des antécédents d'abus de médicaments, surtout si ces abus concernent des drogues, des stimulants (par exemple méthylphénidate, amphétamines ou cocaïne) ou l'alcool. Ces patients doivent être surveillés étroitement. Les patients doivent être observés à la recherche de signes de mésusage ou d'abus (par exemple augmentation des doses ou comportement toxicophile).



Dans une étude randomisée en double aveugle, croisée, portant sur le potentiel d'abus menée auprès d'un groupe de 43 sujets âgés de 19 à 52 ans (moyenne : 29 ans), les chercheurs ont comparé des doses supratherapeutiques uniques de SUNOSI (300 mg, 600 mg et 1200 mg) avec des doses de phentermine (45 mg et 90 mg) et un placebo. Tous les sujets avaient des antécédents d'abus d'alcool et de drogues ou de stimulants. En moyenne, les scores maximums d'appréciation du médicament sur une échelle analogique visuelle (EAV) pour les trois doses de solriamfétole étaient significativement supérieurs, sur le plan statistique, aux scores obtenus avec le placebo. Ils étaient similaires à ceux pour la phentermine à 45 mg, mais inférieurs à ceux pour la phentermine à 90 mg. Concernant les trois doses de solriamfétole, les scores d'appréciation globale du médicament étaient plus faibles que les scores associés aux deux doses de phentermine. Selon une échelle interprétée comme mesurant les effets euphorisants, les deux doses de phentermine ainsi que toutes les doses de solriamfétole ont produit des effets statistiquement supérieurs comparativement au placebo.

Dans cette étude, une « sensation de détente » a été signalée par 5 % à 19 % des sujets dans le groupe solriamfétole, contre 5 % dans le groupe placebo et 15 % à 20 % dans le groupe phentermine. Une « amélioration du moral » a été constatée par 8 % à 24 % des sujets dans les groupes solriamfétole, contre 2,4 % dans le groupe placebo et 10 % à 18 % dans le groupe phentermine. Des « palpitations » sont survenues chez 3 % à 12 % des sujets dans les groupes solriamfétole, contre 0 % chez les sujets du groupe placebo et 2,5 % à 7,5 % chez les sujets du groupe phentermine.

L'arrêt brusque du traitement par SUNOSI a fait l'objet d'une évaluation dans une étude à long terme, ainsi que lors des périodes de suivi de deux semaines dans les études contrôlées de phase III. Les données disponibles n'indiquent pas la présence d'une dépendance physique ou l'apparition systématique de symptômes de sevrage.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Les patients présentant des niveaux de somnolence anormalement élevés qui prennent du solriamfétole doivent être avertis du fait que leur somnolence pourrait ne pas être complètement résolue avec le traitement, et qu'ils pourraient éprouver des étourdissements ou une perturbation de la faculté d'attention après avoir pris SUNOSI.

Chez les patients présentant une somnolence diurne excessive, y compris ceux traités par le solriamfétole, le degré de somnolence doit être réévalué fréquemment et, selon la situation, on doit recommander à ces patients d'éviter de conduire ou d'effectuer toute autre activité potentiellement dangereuse, en particulier au début du traitement ou lors d'une modification de la dose.

### **Oreille / nez / gorge**

Glaucome à angle fermé

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

### **Psychiatrique**

Dans les essais cliniques contrôlés par placebo d'une durée de 12 semaines menés auprès de patients atteints de narcolepsie ou d'AOS, des effets indésirables psychiatriques survenus pendant le traitement tels que l'anxiété, l'insomnie, l'agitation et l'irritabilité ont été signalés plus fréquemment, de manière proportionnelle à la dose, chez les patients ayant reçu SUNOSI comparativement à ceux ayant reçu un placebo (voir [8.2 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#)).

SUNOSI n'a pas été évalué chez les patients qui ont des antécédents de psychose ou de troubles bipolaires, ou qui en sont atteints. Il convient de faire preuve de prudence lors du traitement de ces patients, en raison d'effets indésirables psychiatriques pouvant exacerber les symptômes (p. ex. épisodes de manie) des troubles psychiatriques préexistants.

Les patients traités par SUNOSI doivent être surveillés à la recherche d'effets indésirables tels que l'anxiété, l'insomnie et l'irritabilité, lesquels peuvent exacerber des troubles ou des symptômes psychiatriques préexistants. Si ces symptômes persistent ou s'aggravent, il faut envisager une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement.

## **Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes**

- **Fertilité**

L'effet de SUNOSI sur la fertilité chez les humains est inconnu. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

### **7.1 Populations particulières**

#### **7.1.1 Femmes enceintes**

SUNOSI n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de méthode contraceptive efficace.

Un registre des grossesses a été créé afin de surveiller l'issue de la grossesse chez les femmes enceintes exposées à SUNOSI. Les professionnels de la santé sont invités à y inscrire leurs patientes enceintes. Ces dernières peuvent également s'y inscrire elles-mêmes en composant le 1-877-283-6220 ou en allant à [www.SunosiPregnancyRegistry.com](http://www.SunosiPregnancyRegistry.com).

Les données sur l'usage du solriamfétole chez les femmes enceintes sont limitées, voire inexistantes. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Dans une étude portant sur le développement embryofœtal chez des rates gravides, la dose sans effet adverse observé (NOAEL, pour no observable adverse effect level) pour la toxicité maternelle et embryofœtale était approximativement la même que la dose maximum recommandée chez l'humain (MRHD, pour maximum recommended human dose) d'après la surface corporelle en mg/m<sup>2</sup>. Une toxicité maternelle et développementale a été observée à des doses ≥ 4 fois la MRHD, et une tératogénicité a été notée à des doses correspondant à 19 fois la MRHD, d'après la surface corporelle en mg/m<sup>2</sup>.

Chez les lapines gravides, d'après la surface corporelle en mg/m<sup>2</sup>, la NOAEL pour la toxicité développementale correspondait à 2 fois la MRHD; pour la toxicité maternelle, elle correspondait à 5 fois la MRHD. Une toxicité développementale est apparue à 5 et à 10 fois la MRHD, et une toxicité maternelle a été observée à 10 fois la MRHD chez des lapines, d'après la surface corporelle en mg/m<sup>2</sup> (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

### 7.1.2 Allaitement

Les données provenant d'une étude sur l'allaitement menée auprès de 6 femmes indiquent que le solriamfétol est excrété dans le lait maternel humain. La dose quotidienne pour un nourrisson est de 0,112 mg/kg (en fonction d'un poids nominal d'un nourrisson de 6 kg) et la dose relative du nourrisson (DRN) est d'environ 5,5 % de la dose de la mère ajustée en fonction du poids. Les données recueillies ne permettent pas de déterminer les effets du solriamfétol sur le nourrisson allaité (voir la section [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Allaitement.](#))

Toute décision relative à l'allaitement et la poursuite du traitement par SUNOSI doit tenir compte des avantages potentiels pour la patiente ainsi que du risque pour le nourrisson allaité. Les nourrissons allaités exposés à SUNOSI devraient être surveillés pour détecter tout effets indésirables tel que, sans toutefois s'y limiter : agitation, insomnie, anorexie, diminution du gain de poids, diarrhée et constipation (voir [8.1 EFFETS INDÉSIRABLES, Aperçu des effets indésirables](#)).

### 7.1.3 Enfants (< 18 ans)

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

### 7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans)

Sur le nombre total de patients traités par SUNOSI dans les études cliniques sur la narcolepsie et l'AOS, 13 % (123 sur 930) avaient 65 ans ou plus. Étant donné que l'élimination du solriamfétol se fait principalement par les reins, et que les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une fonction rénale diminuée, un ajustement de la posologie en fonction de la clairance de la créatinine peut être nécessaire chez ces patients. L'administration de doses plus faibles et une surveillance étroite de ces patients doivent être envisagées (voir [4.2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et modification posologique](#)).

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Dans les essais cliniques contrôlés par placebo d'une durée de 12 semaines, les effets indésirables survenus durant le traitement signalés le plus fréquemment (incidence  $\geq 5\%$  et supérieure à celle observée avec le placebo) chez les patients traités par SUNOSI (à 37,5 mg/jour, 75 mg/jour, 150 mg/jour ou 300 mg/jour), dans la population des patients atteints de narcolepsie ou dans celle des patients atteints d'AOS, étaient les céphalées, les nausées, la diminution de l'appétit, l'anxiété et l'insomnie.

Certains effets tels que l'anxiété, l'insomnie, l'irritabilité et l'agitation ont été couramment observés pendant les deux premières semaines du traitement, et plusieurs ont disparu avec la poursuite du traitement. Si ces symptômes persistent ou s'aggravent, il faut envisager une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Dans les essais cliniques contrôlés par placebo d'une durée de 12 semaines menés chez des patients présentant une narcolepsie ou une AOS, 17 patients sur 396 (4 %) ayant reçu SUNOSI ont arrêté leur traitement en raison d'un effet indésirable survenu pendant le traitement, comparativement à 7 patients sur 226 (< 3 %) dans le groupe placebo. Les effets indésirables ayant motivé l'arrêt du traitement qui sont survenus chez plus d'un patient parmi ceux traités par SUNOSI et qui avaient une

fréquence supérieure à celle observée dans le groupe placebo étaient l'anxiété (2 sujets sur 396; < 1 %), les palpitations (2 sujets sur 396; < 1 %) et l'agitation (2 sujets sur 396; < 1 %).

Dans les essais cliniques contrôlés par placebo d'une durée de 12 semaines menés chez des sujets présentant une narcolepsie ou une AOS, l'augmentation de la tension artérielle et l'hypertension ont été signalées comme étant des effets indésirables survenus pendant le traitement chez 1 % des patients ayant reçu SUNOSI comparativement à < 1 % et à 0 %, respectivement, des patients ayant reçu un placebo. Une augmentation de la fréquence cardiaque et des palpitations ont été observées en tant qu'effets indésirables survenus pendant le traitement chez 1 % et 3 %, respectivement, des patients ayant reçu SUNOSI comparativement à 0 % et < 1 % des patients ayant reçu un placebo. La plupart des effets indésirables survenus pendant le traitement ont été signalés avec les doses de 150 mg et de 300 mg (deux fois la dose quotidienne maximale recommandée).

Les effets de SUNOSI sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque sont résumés ci-dessous. Les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde au cours de l'année précédente, d'angor instable, d'hypertension non maîtrisée, d'arythmies cardiaques graves ou d'autres affections cardiaques graves ont été exclus des études cliniques (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#)).

Le [Tableau 2](#) présente les variations moyennes maximales de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque enregistrées à la visite initiale ainsi qu'aux visites ultérieures lorsque le test de maintien de la vigilance (Maintenance of Wakefulness Test, MWT) a été administré à chaque visite sur une période d'environ 10 heures. Les variations moyennes maximales de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque ont été observées entre 1 heure et 4 heures après l'administration (voir [14.2 ESSAIS CLINIQUES, Résultats de l'étude](#)).

Le [Tableau 3](#) résume la surveillance de la tension artérielle sur 24 heures et la surveillance de la fréquence cardiaque effectuées dans un cadre ambulatoire.

**Tableau 2 – Variations moyennes maximales de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque évaluées lors des séances de test de maintien de la vigilance (MWT) entre le début de l'étude et la semaine 12 : Moyenne (IC à 95 %)\***

		Placebo	SUNOSI 37,5 mg	SUNOSI 75 mg	SUNOSI 150 mg	SUNOSI 300 mg**
<b>Narcolepsie</b> ÉTUDE 1	n	52	-	51	49	53
	TAS	3,5 (0,7; 6,4)	-	3,1 (0,1; 6,0)	4,9 (1,7; 8,2)	6,8 (3,2; 10,3)
	n	23	-	47	49	53
	TAD	1,8 (-1,8; 5,5)	-	2,2 (0,2; 4,1)	4,2 (2,0; 6,5)	4,2 (1,5; 6,9)
	n	48	-	26	49	53
	FC	2,3 (-0,1; 4,7)	-	3,7 (0,4; 6,9)	4,9 (2,3; 7,6)	6,5 (3,9; 9,0)
<b>AOS</b> ÉTUDE 2	n	35	17	54	103	35
	TAS	1,7 (-1,4; 4,9)	4,6 (-1,1; 10,2)	3,8 (1,2; 6,4)	2,4 (0,4; 4,4)	4,5 (1,1; 7,9)
	n	99	17	17	107	91
	TAD	1,4 (-0,1; 2,9)	1,9 (-2,3; 6,0)	3,2 (-0,9; 7,3)	1,8 (0,4; 3,2)	3,3 (1,8; 4,8)
	n	106	17	51	102	91
	FC	1,7 (0,1; 3,3)	1,9 (-1,9; 5,7)	3,3 (0,6; 6,0)	2,9 (1,4; 4,4)	4,5 (3,0; 6,0)

FC : fréquence cardiaque; TAD : tension artérielle diastolique; TAS : tension artérielle systolique

\* Pour les semaines 1, 4 et 12 de l'étude, la FC, la TAD et la TAS ont été mesurées avant l'administration du médicament à l'étude ainsi que toutes les 1 à 2 heures pendant la période de 10 heures ayant suivi

l'administration du médicament. Pour tous les moments de mesure lors de toutes les visites, la variation moyenne par rapport aux valeurs initiales a été calculée, selon l'indication et la dose, pour tous les patients dont l'évaluation était valide. Le tableau montre, selon l'indication et la dose, les variations moyennes de la TAD, de la TAS et de la FC, comparativement aux valeurs initiales, à la semaine et au moment où ces variations ont atteint leur maximum.

\*\* La dose quotidienne maximale recommandée est de 150 mg. Les doses supérieures à 150 mg par jour n'apportent pas une augmentation de l'efficacité suffisante pour l'emporter sur les effets indésirables liés à la dose.

**Tableau 3 – Tension artérielle et fréquence cardiaque d'après la mesure ambulatoire sur 24 heures : Variation moyenne (IC à 95 %) comparativement aux valeurs initiales à la semaine 8**

		Placebo	SUNOSI 37,5 mg	SUNOSI 75 mg	SUNOSI 150 mg	SUNOSI 300 mg**
<b>Narcolepsie</b> ÉTUDE 1	n*	46		44	44	40
	TAS	-0,4 (-3,1; 2,4)	-	1,6 (-0,4; 3,5)	-0,5 (-2,1; 1,1)	2,4 (0,5; 4,3)
	TAD	-0,2 (-1,9; 1,6)	-	1,0 (-0,4; 2,5)	0,8 (-0,4; 2,0)	3,0 (1,4; 4,5)
	FC	0,0 (-1,9; 2,0)	-	0,2 (-2,1; 2,4)	1,0 (-1,2; 3,2)	4,8 (2,3; 7,2)
<b>AOS</b> ÉTUDE 2	n*	92	43	49	96	84
	TAS	-0,2 (-1,8; 1,4)	1,8 (-1,1; 4,6)	2,6 (0,02; 5,3)	-0,2 (-2,0; 1,6)	2,8 (-0,1; 5,8)
	TAD	0,2 (-0,9; 1,3)	1,4 (-0,4; 3,2)	1,5 (-0,04; 3,1)	-0,1 (-1,1; 1,0)	2,4 (0,5; 4,4)
	FC	-0,4 (-1,7; 0,9)	0,4 (-1,4; 2,2)	1,0 (-0,9; 2,81)	1,7 (0,5; 2,9)	1,6 (0,3; 2,9)

FC : fréquence cardiaque; TAD : tension artérielle diastolique; TAS : tension artérielle systolique

\* Nombre de patients ayant eu au moins 50 % de mesures valides lors de la surveillance de la tension artérielle en ambulatoire.

\*\* La dose quotidienne maximale recommandée est de 150 mg. Les doses supérieures à 150 mg par jour n'apportent pas une augmentation de l'efficacité suffisante pour l'emporter sur les effets indésirables liés à la dose.

## 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

L'innocuité de SUNOSI a été évaluée chez 935 patients (âgés de 18 à 75 ans) atteints de narcolepsie ou d'AOS. Sur ces patients, 396 ont été traités par SUNOSI et 226 ont reçu un placebo dans le cadre d'essais de 12 semaines contrôlés par placebo, avec des doses de 37,5 mg (AOS seulement), 75 mg et 150 mg, une fois par jour. Les effets indésirables survenus pendant le traitement figurant ci-dessous sont tirés des résultats combinés de deux études contrôlées par placebo d'une durée de 12 semaines menées chez des patients atteints de narcolepsie (Tableau 4), et d'une étude contrôlée par placebo d'une durée de 12 semaines menée chez des patients atteints d'AOS (Tableau 5).

**Tableau 4 – Effets indésirables survenus pendant le traitement (EIST) chez ≥ 1 % des patients traités par SUNOSI et dans une proportion supérieure à celle observée avec le placebo, tirés des données combinées des essais cliniques contrôlés par placebo d’une durée de 12 semaines sur la narcolepsie (75 mg et 150 mg)**

	Placebo n = 108 (%)	SUNOSI 75 mg n = 59 (%)	SUNOSI 150 mg n = 102 (%)	SUNOSI, tous n = 161 (%)
<b>Sujets avec au moins 1 EIST</b>	56 (51,9)	34 (57,6)	73 (71,6)	107 (66,5)
<b>Affections cardiaques</b>				
Palpitations	1 (0,9)	0	4 (3,9)	4 (2,5)
<b>Affections gastro-intestinales</b>				
Nausées	4 (3,7)	3 (5,1)	7 (6,9)	10 (6,2)
Diarrhée	4 (3,7)	2 (3,4)	5 (4,9)	7 (4,3)
Sécheresse buccale	2 (1,9)	3 (5,1)	4 (3,9)	7 (4,3)
Constipation	1 (0,9)	3 (5,1)	2 (2,0)	5 (3,1)
Dyspepsie	1 (0,9)	1 (1,7)	2 (2,0)	3 (1,9)
Selles fréquentes	0	0	2 (2,0)	2 (2,1)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d’administration</b>				
Fatigue	1 (0,9)	0	2 (2,0)	2 (1,2)
Douleur thoracique non cardiaque	1 (0,9)	0	2 (2,0)	2 (1,2)
Pyrexie	0	0	2 (2,0)	2 (1,2)
<b>Affections du système immunitaire</b>				
Allergie saisonnière	0	1 (1,7)	3 (2,9)	4 (2,5)
<b>Infections et infestations</b>				
Rhinopharyngite	4 (3,7)	5 (8,5)	10 (9,8)	15 (9,3)
Sinusite	1 (0,9)	2 (3,4)	1 (1,0)	3 (1,9)
<b>Lésions, intoxications et complications d’interventions</b>				
Douleur lors d’une intervention	0	1 (1,7)	1 (1,0)	2 (2,1)
<b>Investigations</b>				
Augmentation de la tension artérielle	1 (0,9)	0	2 (2,0)	2 (1,2)
Augmentation de la glycémie	0	1 (1,7)	1 (1,0)	2 (1,2)
Diminution du poids	0	1 (1,7)	1 (1,0)	2 (1,2)

	Placebo n = 108 (%)	SUNOSI 75 mg n = 59 (%)	SUNOSI 150 mg n = 102 (%)	SUNOSI, tous n = 161 (%)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>				
Diminution de l'appétit	1 (0,9)	5 (8,5)	9 (8,8)	14 (8,7)
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>				
Arthralgie	1 (0,9)	0	3 (2,9)	3 (1,9)
Mal de dos	1 (0,9)	1 (1,7)	2 (2,0)	3 (1,9)
Myalgie	0	0	2 (2,0)	2 (1,2)
<b>Affections du système nerveux</b>				
Maux de tête	8 (7,4)	6 (10,2)	19 (18,6)	25 (15,5)
Paresthésie	0	2 (3,4)	1 (1,0)	3 (1,9)
Troubles de mémoire	1 (0,9)	1 (1,7)	1 (1,0)	2 (1,2)

<b>Affections psychiatriques</b>				
Anxiété	1 (0,9)	1 (1,7)	7 (6,9)	8 (5,0)
Insomnie	4 (3,7)	2 (3,4)	6 (5,9)	8 (5,0)
Bruxisme	0	0	3 (2,9)	3 (1,9)
Agitation	0	0	2 (2,0)	2 (1,2)
Irritabilité	1 (0,9)	0	2 (2,0)	2 (1,2)
Dépression	1 (0,9)	0	2 (2,0)	2 (1,2)
Crises de panique	0	0	2 (2,0)	2 (1,2)
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>				
Pollakiurie	1 (0,9)	1 (1,7)	2 (2,0)	3 (1,9)
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>				
Congestion sinusale	1 (0,9)	1 (1,7)	1 (1,0)	2 (1,2)
<b>Affections de la peau et des tissus sous-cutanés</b>				
Acné	0	2 (3,4)	2 (2,0)	4 (2,5)
Hyperhidrose	0	1 (1,7)	1 (1,0)	2 (1,2)

\*\* Certains termes cliniques de sens similaire sont regroupés sous un vocable privilégié :

- Le terme « maux de tête » regroupe les céphalées, les céphalées de tension et la sensation de malaise à la tête.
- Le terme « insomnie » regroupe l'insomnie, l'insomnie d'endormissement, l'insomnie de maintien et l'insomnie matinale.

**Tableau 5 – Effets indésirables survenus pendant le traitement (EIST) chez ≥ 1 % des patients traités par SUNOSI et dans une proportion supérieure à celle observée avec le placebo, dans un essai clinique contrôlé par placebo de 12 semaines mené chez des patients atteints d'AOS**

	Placebo n = 118 (%)	SUNOSI 37,5 mg n = 58 (%)	SUNOSI 75 mg n = 61 (%)	SUNOSI 150 mg n = 116 (%)	SUNOSI, tous n = 235 (%)
<b>Sujets avec au moins 1 EIST</b>	57 (48,3)	37 (63,8)	29 (47,5)	83 (71,6)	149 (63,4)
<b>Affections cardiaques</b>					
Palpitations	0	1 (1,7)	1 (1,6)	5 (4,3)	7 (3,0)
<b>Affections gastro-intestinales</b>					
Nausées	7 (5,9)	3 (5,2)	3 (4,9)	10 (8,6)	16 (6,8)
Diarrhée	1 (0,8)	1 (1,7)	3 (4,9)	5 (4,3)	9 (3,8)
Douleurs abdominales*	2 (1,7)	0	0	7 (6,0)	7 (3,0)
Sécheresse buccale	2 (1,7)	1 (1,7)	1 (1,6)	5 (4,3)	7 (3,0)
Reflux gastro-œsophagien pathologique	0	0	2 (3,3)	3 (2,6)	5 (2,1)
Constipation	1 (0,8)	1 (1,7)	1 (1,6)	1 (0,9)	3 (1,3)
Vomissements	1 (0,8)	1 (1,7)	0	2 (1,7)	3 (1,3)
Dyspepsie	0	1 (1,7)	0	2 (1,7)	3 (1,3)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>					
Sensation d'agitation	0	3 (5,2)	3 (4,9)	1 (0,9)	7 (3,0)
Gêne thoracique	0	2 (3,4)	0	3 (2,6)	5 (2,1)
Pyrexie	0	0	0	3 (2,6)	3 (1,3)
<b>Infections et infestations</b>					
Infection urinaire	0	1 (1,7)	2 (3,3)	4 (3,4)	7 (3,0)
Bronchite	0	1 (1,7)	0	2 (1,7)	3 (1,3)
<b>Lésions, intoxications et complications d'interventions</b>					
Accident de la route	1 (0,8)	0	1 (1,6)	2 (1,7)	3 (1,3)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>					
Diminution de l'appétit	1 (0,8)	1 (1,7)	3 (4,9)	9 (7,8)	13 (5,5)



	Placebo n = 118 (%)	SUNOSI 37,5 mg n = 58 (%)	SUNOSI 75 mg n = 61 (%)	SUNOSI 150 mg n = 116 (%)	SUNOSI, tous n = 235 (%)
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>					
Mal de dos	2 (1,7)	2 (3,4)	0	3 (2,6)	5 (2,1)
Spasmes musculaires	1 (0,8)	0	0	5 (4,3)	5 (2,1)
Douleurs aux extrémités	1 (0,8)	2 (3,4)	1 (1,6)	2 (1,7)	5 (2,1)
Myalgie	0	0	0	3 (2,6)	3 (1,3)
<b>Affections du système nerveux</b>					
Étourdissements	1 (0,8)	1 (1,7)	1 (1,6)	3 (2,6)	5 (2,1)
<b>Affections psychiatriques</b>					
Anxiété	0	1 (1,7)	2 (3,3)	6 (5,2)	9 (3,8)
Irritabilité	0	3 (5,2)	0	4 (3,4)	7 (3,0)
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>					
Toux	0	0	1 (1,6)	2 (1,7)	3 (1,3)
<b>Affections de la peau et des tissus sous-cutanés</b>					
Hyperhidrose	0	0	0	5 (4,3)	5 (2,1)
Prurit	0	3 (5,2)	0	1 (0,9)	4 (1,7)
<b>Affections vasculaires</b>					
Hypertension	0	0	0	3 (2,6)	3 (1,3)

\* Certains termes cliniques de sens similaire sont regroupés sous un vocable privilégié :

- Le terme « douleurs abdominales » regroupe les douleurs abdominales, les douleurs dans le haut de l'abdomen et la gêne abdominale.

### Effets indésirables proportionnels à la dose survenus pendant le traitement

Dans les essais cliniques contrôlés par placebo d'une durée de 12 semaines ayant comparé les doses de 37,5 mg, 75 mg et 150 mg de SUNOSI à un placebo, les effets indésirables suivants survenus pendant le traitement étaient liés à la dose : maux de tête, nausées, diminution de l'appétit, anxiété, diarrhée, sécheresse buccale, insomnie et étourdissements (Tableau 6). Les relations avec la dose étaient globalement semblables chez les patients atteints de narcolepsie et ceux atteints d'AOS.

**Tableau 6 – Effets indésirables proportionnels à la dose survenus pendant le traitement observés chez ≥ 2 % des patients traités par SUNOSI et dans une proportion supérieure à celle observée avec le placebo dans l’ensemble des essais cliniques contrôlés par placebo d’une durée de 12 semaines sur la narcolepsie et l’AOS**

	Placebo N = 226 (%)	SUNOSI 37,5 mg N = 58* (%)	SUNOSI 75 mg N= 120 (%)	SUNOSI 150 mg N = 218 (%)	SUNOSI, données combinées N= 396 (%)
	18 (8)	4 (6,9)	11 (9,2)	29 (13,3)	44 (11,1)
Diminution de l'appétit	2 (0,9)	1 (1,7)	8 (6,7)	18 (8,3)	27 (6,8)
Nausées	11 (4,9)	3 (5,2)	6 (5)	17 (7,8)	26 (6,6)
Anxiété	1 (0,4)	1 (1,7)	3 (2,5)	13 (6)	17 (4,3)
Diarrhée	5 (2,2)	1 (1,7)	5 (4,2)	10 (4,6)	16 (4,0)
Sécheresse buccale	4 (1,8)	1 (1,7)	4 (3,3)	9 (4,1)	14 (3,5)
Insomnie**	7 (3,1)	1 (1,7)	3 (2,5)	9 (4,1)	13 (3,3)
Étourdissements	4 (1,8)	1 (1,7)	3 (2,5)	5 (2,3)	9 (2,3)

\* Patients atteints d’AOS uniquement.

\*\* Certains termes cliniques de sens similaire sont regroupés sous un vocable privilégié :

- Le terme « maux de tête » regroupe les céphalées, les céphalées de tension et la sensation de malaise à la tête.
- Le terme « insomnie » regroupe l’insomnie, l’insomnie d’endormissement, l’insomnie de maintien et l’insomnie matinale.

### 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

On peut voir ci-dessous une liste des autres effets indésirables survenus pendant le traitement, cliniquement pertinents et ayant une incidence < 1 %.

#### Population atteinte de narcolepsie

Affections cardiaques : tachycardie

Affections gastro-intestinales : vomissements

Troubles généraux et anomalies au site d’administration : gêne thoracique, douleur thoracique, sensation d’agitation, soif

Affections du système nerveux : tremblements, hyperactivité psychomotrice

Affections psychiatriques : distraction, altération de l’humeur, sautes d’humeur, logorrhée

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : toux

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés : angioœdème, éruptions cutanées, urticaire

#### Population atteinte d’AOS

Affections cardiaques : tachycardie

Investigations : augmentation de la tension artérielle, augmentation de la fréquence cardiaque, diminution du poids

Affections du système nerveux : troubles de l'attention, tremblements

Affections psychiatriques : nervosité, agitation, bruxisme

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dyspnée

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : éruptions cutanées papuleuses

#### **8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives**

##### **Conclusions des essais cliniques**

Aucun changement cliniquement important dans les paramètres biochimiques, hématologiques ou urinaires n'a été observé lors de l'administration de SUNOSI dans les essais contrôlés par placebo de 12 semaines menés chez des patients atteints de narcolepsie ou d'AOS.

#### **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**

En plus des effets indésirables observés lors des essais cliniques, les effets indésirables suivants ont été observés en rapport avec SUNOSI après son homologation. Étant donné que ces effets indésirables sont signalés sur une base volontaire par une population de taille indéterminée, il n'est pas possible de procéder à une estimation fiable de leur fréquence.

Affections du système immunitaire : hypersensibilité (éruptions cutanées érythémateuses, éruptions cutanées [sans autre précision] et urticaire).

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.1 Interactions médicamenteuses graves**

Traitement concomitant par des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ou dans les 14 jours qui suivent la fin d'un traitement par un IMAO (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

Le solriamfétol est faiblement métabolisé chez l'humain et est principalement excrété sous forme inchangée dans les urines (voir [10.3 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique](#)).

Aucune étude clinique n'a été effectuée sur les interactions médicamenteuses. Les renseignements ci-dessous ont été obtenus dans des modèles in vitro qui sont utilisés pour évaluer les interactions médicamenteuses potentielles.

#### Enzymes CYP et UGT :

À l'exception d'un faible effet inhibiteur du CYP2D6 ( $CI_{50}$  de 360  $\mu$ M), le solriamfétol n'est pas un substrat ni un inhibiteur d'aucune des principales enzymes du CYP et n'est pas un inducteur de CYP1A2, 2B6, 3A4 ou UGT1A1 aux concentrations cliniquement pertinentes.

#### Systèmes de transport :

Le solriamfétol ne semble pas être un substrat ni un inhibiteur des transporteurs membranaires P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 et OAT3.

Le solriamfétol est un substrat de faible affinité de nombreux transporteurs rénaux de médicaments cationiques, sans forte affinité pour les divers transporteurs avec lesquels il a été testé (OCT2, MATE1, OCTN1 et OCTN2).

Le solriamfétol est un inhibiteur faible de OCT2 (Cl<sub>50</sub> de 146 µM) et de MATE1 (Cl<sub>50</sub> de 211 µM), mais n'est pas un inhibiteur des transporteurs rénaux OCT1, MATE2 K, OCTN1 ou OCTN2.

D'après les données in vitro, on ne s'attend pas à observer, chez les patients traités par le solriamfétol, des interactions médicamenteuses pharmacocinétiques cliniquement significatives faisant intervenir les principaux systèmes de transport et enzymes CYP.

#### **9.4 Interactions médicament-médicament**

Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de SUNOSI en concomitance avec d'autres médicaments qui augmentent la tension artérielle et (ou) la fréquence cardiaque (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#); [8.1 EFFETS INDÉSIRABLES, Aperçu des effets indésirables](#); [10.2 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, Électrophysiologie cardiaque](#)). L'utilisation concomitante de SUNOSI avec d'autres médicaments qui augmentent la tension artérielle et (ou) la fréquence cardiaque n'a pas été évaluée.

SUNOSI ne doit pas être administré en concomitance avec des IMAO ni dans les 14 jours qui suivent l'arrêt d'un traitement par des IMAO. L'administration concomitante d'inhibiteurs de la MAO et de médicaments noradrénergiques peut augmenter le risque de réaction hypertensive (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Les médicaments dopaminergiques qui augmentent les concentrations de dopamine ou qui se lient directement aux récepteurs de la dopamine pourraient donner lieu à des interactions pharmacodynamiques avec SUNOSI (voir [10.3 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique](#)). Les interactions entre les médicaments dopaminergiques et SUNOSI n'ont pas été étudiées. La prudence est recommandée lors de l'administration concomitante de médicaments dopaminergiques avec SUNOSI.

#### **9.5 Interactions médicament-aliments**

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

#### **9.6 Interactions médicament-plantes médicinales**

Aucune interaction avec des plantes médicinales n'a été établie.

#### **9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire**

Aucune interaction avec des tests de laboratoire n'a été établie.

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode d'action**

Le mode d'action par lequel le solriamfétol augmente la latence d'endormissement chez les patients présentant un niveau excessif de somnolence diurne associé à une narcolepsie ou à une AOS n'est pas clairement élucidé. Cependant, son efficacité pourrait être liée à son action d'inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la norépinéphrine (IRDN).

### **10.2 Pharmacodynamie**

#### **Données in vitro**

Dans des expériences de liaison aux radioligands réalisées avec des cellules exprimant des récepteurs/transporteurs humains clonés, le solriamfétol avait de l'affinité pour le transporteur de la dopamine (K<sub>i</sub> = 6,3 et 14,2 µM; avec répétition) et pour le transporteur de la norépinéphrine (K<sub>i</sub> = 3,7

et > 10 µM; avec répétition), mais n'a pas eu d'affinité appréciable pour le transporteur de la sérotonine ( $K_i = 81,5 \mu\text{M}$ ). Le solriamfétol a inhibé la recapture de la dopamine ( $CI_{50} = 2,9$  et  $6,4 \mu\text{M}$ ; avec répétition) et de la norépinéphrine ( $CI_{50} = 4,4 \mu\text{M}$ ), mais pas de la sérotonine par ces cellules ( $CI_{50} > 100 \mu\text{M}$ ). Le solriamfétol se lie aux récepteurs  $5HT_{1A}$  ( $K_i = 3,6 \mu\text{M}$ ) et aux récepteurs adrénergiques alpha-2A et alpha-2B ( $K_i = 10,5$  et  $2,7 \mu\text{M}$ , respectivement). La liaison aux récepteurs  $5HT_{1A}$  était associée à une activité agoniste de faible puissance ( $CE_{50} = 25 \mu\text{M}$ ); toutefois, la liaison aux récepteurs alpha-2A et alpha-2B n'était pas associée à une activité fonctionnelle selon les mesures réalisées dans des essais cellulaires in vitro.

Le solriamfétol n'a pas eu d'affinité de liaison appréciable pour les récepteurs de la dopamine, de la sérotonine, de la norépinéphrine, du GABA, de l'adénosine, de l'histamine, des orexines, des benzodiazépines, ni pour les récepteurs muscariniques et nicotiques de l'acétylcholine.

### **Électrophysiologie cardiaque**

Les effets de doses uniques de 300 mg et de 900 mg de solriamfétol (2 fois et 6 fois la dose maximale recommandée, respectivement) ont été évalués dans une étude approfondie à répartition aléatoire, à double insu, monocentrique, contrôlée par placebo et par témoins positifs, croisée avec 4 périodes et évaluations par électrocardiogramme (ECG) à laquelle ont participé 60 sujets en bonne santé. Le solriamfétol a provoqué une augmentation de la fréquence cardiaque liée à la dose et à la concentration. Les différences maximales comparativement au placebo dans la variation moyenne de la fréquence cardiaque par rapport aux valeurs initiales étaient de 12,7 bpm (IC à 90 %, de 10,7 à 14,8) pour le groupe de traitement à 300 mg, et de 19,3 bpm (IC à 90 %, de 16,6 à 22,0) pour le groupe de traitement à 900 mg, les deux ayant été observées 6 h après l'administration.

Le solriamfétol administré à la dose de 300 mg n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur l'intervalle QTcF. Il n'a pas été possible d'effectuer une interprétation fiable des résultats relatifs à l'intervalle QTcF pour la dose de 900 mg en raison des importantes augmentations de la fréquence cardiaque.

### **10.3 Pharmacocinétique**

La pharmacocinétique du solriamfétol est linéaire dans l'intervalle de doses compris entre 42 et 1008 mg (environ 0,28 à 6,7 fois la dose maximum recommandée). 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 de solriamfétol (1,06 fois l'exposition associée à l'administration d'une dose unique).

Les valeurs de la  $C_{max}$  et de l' $ASC_{tau}$  à l'équilibre pour la dose de 150 mg de solriamfétol, prévues selon un modèle de pharmacocinétique de population intégrant des données obtenues chez 791 sujets, étaient de 835 ng/mL et de 8874 ng\*h/mL, respectivement.

#### **Absorption :**

La biodisponibilité orale du solriamfétol est d'environ 95 %; les concentrations plasmatiques maximales s'observent à un temps  $T_{max}$  médian de 2 heures (intervalle : 1,25 à 3 heures) à l'état de jeûne.

L'ingestion de SUNOSI avec un repas riche en lipides s'est soldée par des changements minimes de la  $C_{max}$  et de l'ASC; toutefois, un délai d'environ 1 heure a été observé dans le  $T_{max}$ . Ces résultats indiquent que SUNOSI peut être pris avec ou sans nourriture.

#### **Distribution :**

Le volume apparent de distribution du solriamfétol est d'environ 198,7 litres, ce qui indique une importante distribution tissulaire au-delà du compartiment vasculaire. La liaison du solriamfétol aux

protéines plasmatiques chez l'humain variait entre 13,3 % et 19,4 % dans l'intervalle des concentrations plasmatiques de solriamfétol compris entre 0,059 et 10,1 µg/mL. Le rapport moyen entre la concentration sanguine et la concentration plasmatique était compris entre 1,16 et 1,29.

### **Métabolisme :**

Le solriamfétol est faiblement métabolisé chez l'humain.

### **Élimination :**

La demi-vie d'élimination apparente moyenne du solriamfétol est d'environ 7,1 heures.

Dans une étude de bilan de masse chez l'humain, environ 95 % de la dose de solriamfétol a été récupérée dans l'urine sous forme inchangée, alors que 1 % ou moins de la dose a été récupérée sous forme d'un métabolite inactif mineur, le N-acétylsolriamfétol. La clairance rénale (environ 18,2 L/h) représentait la majorité de la clairance totale apparente (19,5 L/h). La clairance rénale était environ 3 fois supérieure à la clairance de la créatinine, ce qui indique que la sécrétion tubulaire active intervient probablement dans l'élimination rénale de la molécule mère.

### **Populations et états pathologiques particuliers**

Les analyses pharmacocinétiques effectuées en fonction des populations indiquent que l'âge, le sexe et l'origine ethnique n'exercent pas d'influence cliniquement pertinente sur la pharmacocinétique du solriamfétol.

**Insuffisance rénale :** Dans une étude sans insu, une dose unique de 75 mg de solriamfétol a été administrée à des sujets présentant divers degrés d'insuffisance rénale (n = 6 sujets par groupe). L'insuffisance rénale n'a pas eu d'influence cliniquement significative sur les valeurs moyennes de la  $C_{max}$  ni sur les valeurs médianes du  $T_{max}$ . Toutefois, comparativement aux sujets ayant une fonction rénale normale (DFGe > 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), l'ASC du solriamfétol était multipliée par approximativement 1,5; 2,3 et 4,4, et la  $t_{1/2}$  était multipliée par approximativement 1,2; 1,9 et 3,9 chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (DFGe de 60-80 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), modérée (DFGe de 30-59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), respectivement (voir [4.2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et modification posologique](#)).

### **Insuffisance rénale terminale**

Six patients présentant une insuffisance rénale terminale ont reçu une dose unique de 75 mg de solriamfétol. Comparativement aux sujets ayant une fonction rénale normale, l'ASC du solriamfétol était multipliée par un facteur d'environ 6,2 et 4,6, et la  $t_{1/2}$  était multipliée par un facteur d'environ 13 et 22, respectivement, chez les sujets atteints d'insuffisance rénale terminale non hémodialysés et chez les sujets atteints d'insuffisance rénale terminale hémodialysés. En moyenne, 21 % du solriamfétol a été éliminé par hémodialyse. Le solriamfétol est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#); [4.2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#); [Dose recommandée et modification posologique](#)).

**Allaitement :** Une étude sur le contenu dans le lait maternel et le plasma après une seule dose a été menée auprès de 6 femmes adultes allaitantes entre 10 jours et 52 semaines post-partum et ayant reçu une seule dose orale de 150 mg de SUNOSI. La quantité cumulative médiane du produit excrété dans le lait maternel était de 0,67 mg pendant 72 heures, ce qui représente environ 5,5 % de la dose maternelle sur une base quotidienne ajustée en fonction du poids. De la quantité totale de solriamfétol excrétée dans le lait maternel pendant 72 heures, une proportion de 78 % et 98 % avait été excrétée après 8 heures et 24 heures respectivement, avec une demi-vie d'élimination apparente dans le lait maternel d'environ 5 heures (voir [7.1.2 Allaitement](#)).

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

Entreposer entre 15 °C et 30 °C.

Flacons : Utiliser le produit dans les 4 mois qui suivent l'ouverture du flacon. Garder le flacon fermé afin de le protéger de l'humidité.

Éliminer tout médicament non utilisé ou déchet en conformité avec la réglementation locale.

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Aucune instruction particulière de manipulation.

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

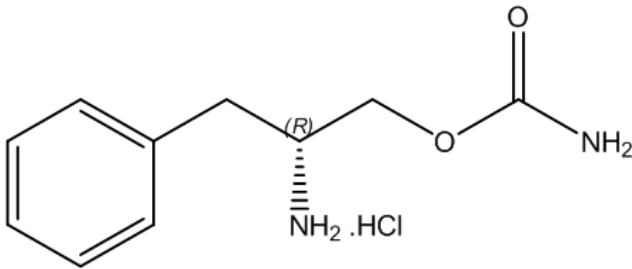
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : INN/USAN : solriamfétol

Nom chimique : IUPAC : chlorhydrate de carbamate de (2R)-2-amino-3-phénylpropyle

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{10}H_{15}N_2O_2Cl$   
194,23 daltons (base libre)  
230,69 daltons (chlorhydrate)

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Solide blanc ou blanchâtre. Intervalle de fusion : 183 à 189 °C. Librement soluble dans l'eau, très soluble en milieu aqueux à 37 °C et à un pH compris entre 1 et 7. Le solriamfétol possède un centre chiral en position 2. L'orientation à cette position est « R ».

### 14 ESSAIS CLINIQUES

#### 14.1 Conception des essais et aspects démographiques des études

Tableau 7 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur la narcolepsie ou l'AOS

N° d'étude	Protocole de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
Étude 14-002 (TONES 2)	Étude à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, avec groupes parallèles, menée auprès d'adultes atteints de narcolepsie (avec ou sans cataplexie).	SUNOSI (75 mg, 150 mg ou 300 mg) ou placebo, une fois par jour pendant 12 semaines	236 Placebo n = 60 75 mg n = 59 150 mg n = 60 300 mg n = 60	36,2 ans (18 à 70 ans)	Hommes : 34,7 % Femmes : 65,3 %



N° d'étude	Protocole de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
Étude 14-003 (TONES 3)	Étude à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, avec groupes parallèles, menée auprès d'adultes atteints d'AOS.	SUNOSI (37,5 mg, 75 mg, 150 mg ou 300 mg) ou placebo, une fois par jour pendant 12 semaines	474  Placebo n = 114 37,5 mg n = 56 75 mg n = 58 150 mg n = 116 300 mg n = 115	53,9 ans (20 à 75 ans)	Hommes : 62,7 %  Femmes : 37,3 %
Étude 14-004 (TONES 4)	Étude avec retrait aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, menée auprès d'adultes atteints d'AOS.	<b>Période sans insu :</b> SUNOSI (75 mg, 150 mg ou 300 mg), une fois par jour pendant 4 semaines  <b>Période de retrait aléatoire :</b> SUNOSI (75 mg, 150 mg ou 300 mg) ou placebo, une fois par jour pendant 2 semaines	Période sans insu n = 174  Période de retrait aléatoire Placebo n = 62 SUNOSI n = 60	54,8 ans (24 à 74 ans)	Hommes : 61,5 %  Femmes : 38,5 %
Étude 14-005 (TONES 5)	Étude sur l'innocuité et le maintien de l'efficacité à long terme, comprenant une période de retrait aléatoire de 2 semaines, à double insu et avec contrôle par placebo après au moins 6 mois de traitement, menée auprès d'adultes atteints de narcolepsie (avec ou sans cataplexie) ou d'AOS.	<b>Période sans insu :</b> SUNOSI (75 mg, 150 mg ou 300 mg), une fois par jour pendant un maximum de 52 semaines  <b>Période de retrait aléatoire :</b> SUNOSI (75 mg, 150 mg ou 300 mg) ou placebo, une fois par jour pendant 2 semaines	Période sans insu n = 643  Période de retrait aléatoire Placebo n = 141 SUNOSI n = 139	49,3 ans (18 à 76 ans)	Hommes : 52,4 %  Femmes : 47,6 %

## 14.2 Résultats de l'étude

### Narcolepsie

L'étude 14-002 (TONES 2), une étude à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, avec groupes parallèles et d'une durée de 12 semaines, a évalué l'efficacité de SUNOSI (solriamfétol) pour réduire la somnolence diurne excessive chez les adultes présentant une narcolepsie (avec ou sans cataplexie).

Les participants à l'étude devaient avoir reçu un diagnostic de narcolepsie conforme aux critères de la Classification internationale des troubles du sommeil, 3<sup>e</sup> édition (ICSD-3), ou aux critères du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 5<sup>e</sup> édition (DSM-5). En outre, les participants devaient présenter une somnolence diurne excessive confirmée par un score supérieur ou égal à 10 sur l'échelle de somnolence d'Epworth (Epworth Sleepiness Scale, ESS) et une latence d'endormissement moyenne inférieure à 25 minutes d'après les résultats obtenus avant l'étude pour la moyenne des 4 premiers essais du test de maintien de l'éveil (Maintenance of Wakefulness Test, MWT) de 40 minutes.

L'efficacité a été évaluée selon deux critères d'évaluation co-principaux, la variation par rapport aux valeurs initiales de la latence d'endormissement moyenne au test MWT et du score ESS total moyen à la semaine 12, et selon le critère d'évaluation secondaire clé prédéterminé, soit le pourcentage de patients ayant noté une amélioration de l'état clinique global à 12 semaines sur l'échelle d'impression globale du changement (Global Impression of Change, PGIC). Le test MWT mesure la capacité du sujet à rester éveillé pendant le jour, d'après la durée de la latence d'endormissement (c.-à-d. le délai avant la survenue du sommeil) dans un environnement sombre et silencieux. Pour le test MWT, les sujets ont reçu la consigne de rester éveillés le plus longtemps possible pendant chacune des cinq séances de test de 40 minutes, et la latence d'endormissement a été déterminée à partir de la durée moyenne (en minutes) pendant laquelle les sujets réussissaient à rester éveillés lors des quatre premières séances de test. L'échelle ESS est un questionnaire d'auto-évaluation validé à 8 éléments utilisé pour déterminer la probabilité d'endormissement perçue du sujet pendant ses activités quotidiennes. Le score total varie entre 0 et 24, un score plus élevé signifiant une plus grande somnolence. L'échelle PGIC est une échelle à 7 points destinée à évaluer les changements constatés par le patient dans ses symptômes et son état clinique par rapport au début de l'étude, selon des appréciations allant de « considérablement amélioré » à « considérablement détérioré ». Les sujets ayant rapporté une amélioration à 12 semaines comparativement au départ sur l'échelle PGIC avaient coché les réponses « un peu amélioré », « beaucoup amélioré » ou « considérablement amélioré ».

Au total, 239 patients atteints de narcolepsie ont été répartis de façon aléatoire selon un rapport 1:1:1:1 pour recevoir SUNOSI à 75 mg, à 150 mg ou à 300 mg (deux fois la dose maximale recommandée) ou un placebo, une fois par jour. Les sujets du groupe 150 mg ont reçu 75 mg de SUNOSI une fois par jour pendant les trois premiers jours avant que leur dose soit augmentée à 150 mg. Les caractéristiques démographiques et initiales des sujets étaient similaires dans les groupes placebo et SUNOSI. L'âge médian était de 34 ans (de 18 à 70 ans); 65 % des sujets étaient des femmes, 80 % étaient blancs, 14 % étaient afro-américains et 3 % étaient asiatiques. Environ 51 % des patients étaient atteints de cataplexie. La plupart des patients a déclaré un usage antérieur de psychostimulants. Tous les médicaments que les patients prenaient déjà et qui étaient susceptibles de modifier l'évaluation de la somnolence excessive, y compris, mais sans s'y limiter, les produits favorisant le sommeil ou les stimulants sur ordonnance ou en vente libre, ainsi que les anti-cataplectiques, ont été retirés avant la mise en route du traitement par le médicament à l'étude et n'ont pas été autorisés pendant l'étude. Au début de l'étude, la latence d'endormissement moyenne au test MWT était < 10 minutes et le score ESS moyen était d'environ 17 (Tableau 8).

À 12 semaines, les sujets du groupe SUNOSI 150 mg ont obtenu des améliorations statistiquement significatives des critères d'évaluation co-principaux, le test MWT (différence associée à l'effet du traitement : augmentation de 7,7 minutes de la latence d'endormissement moyenne) et l'échelle ESS (différence associée à l'effet du traitement : diminution de 3,8 points du score total), ainsi que sur l'échelle PGIC (différence associée au traitement : 38,5 % plus de patients présentant une amélioration de l'état global), comparativement au placebo (Tableau 8). Les sujets du groupe 75 mg n'ont pas obtenu d'amélioration statistiquement significative des critères d'évaluation co-principaux MWT et ESS. La procédure des tests hiérarchisés a été arrêtée lorsqu'une amélioration statistiquement significative a été mise en évidence sur l'échelle ESS, mais pas au test MWT, et aucun autre test statistique n'a été effectué sur les résultats sur l'échelle PGIC (Tableau 8). Ces effets étaient liés à la dose, ont été observés à la semaine 1 et se sont maintenus pendant toute la durée de l'étude (Figure 1). À 12 semaines, les sujets du groupe SUNOSI 150 mg présentaient, comparativement aux sujets du groupe placebo, une augmentation de la latence d'endormissement moyenne qui s'est maintenue pendant chacun des cinq essais MWT, persistant environ 9 heures après la prise du médicament (Figure 2). Les doses quotidiennes supérieures à 150 mg n'ont pas procuré une augmentation de l'efficacité suffisante par rapport aux effets indésirables liés à la dose survenus pendant le traitement.

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

**Tableau 8 – Résultats d’efficacité à 12 semaines chez les patients atteints de narcolepsie dans l’étude 14-002 (population mITT)<sup>a</sup>**

	Groupes de traitement (N)	Valeur initiale moyenne (ÉT)	Variation moyenne p/r aux valeurs initiales	Différence p/r au placebo (IC à 95 %)	Valeur P
MWT latence d’endor-missement moyenne (min)	Placebo (58)	6,2 (5,7)	Moy. des MC (ET) 2,1 (1,3)	-	-
	Sunosi 75 mg (59)	7,5 (5,4)	4,7 (1,3)	2,6 (-1,0; 6,3)	0,1595 <sup>d</sup>
	Sunosi 150 mg (55)	7,9 (5,7)	9,8 (1,3)	7,7 (4,0; 11,3)	< 0,0001 <sup>b</sup>
ESS, score total	Placebo (58)	17,3 (2,9)	Moy. des MC (ET) -1,6 (0,7)	-	=
	Sunosi 75 mg (59)	17,3 (3,5)	-3,8 (0,7)	-2,2 (-4,0; -0,3)	0,0211 <sup>d</sup>
	Sunosi 150 mg (55)	17,0 (3,6)	-5,4 (0,7)	-3,8 (-5,6; -2,0)	< 0,0001 <sup>b</sup>
PGIC		<b>Pourcentage de patients avec amélioration<sup>c</sup></b>		<b>Différence en pourcentage p/r au placebo (IC à 95 %)</b>	<b>Valeur P</b>
	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 <sup>b</sup>

ÉT : écart type; ET : erreur type; Moy. des MC : moyenne des moindres carrés; Différence p/r au placebo : différence de variation de la moyenne des moindres carrés par rapport aux valeurs initiales entre le médicament actif et le placebo. Les résultats du test MWT ont été calculés à partir des 4 premiers essais du test; une variation positive par rapport aux valeurs initiales représente une amélioration de la latence d’endormissement. Sur l’échelle ESS, une variation négative par rapport aux valeurs initiales représente une amélioration de la somnolence diurne excessive.

<sup>a</sup> La population mITT comprenait tous les sujets répartis de façon aléatoire ayant reçu au moins une dose du médicament à l’étude, et qui avaient un résultat initial et au moins un résultat ultérieur au test MWT ou sur l’échelle ESS.

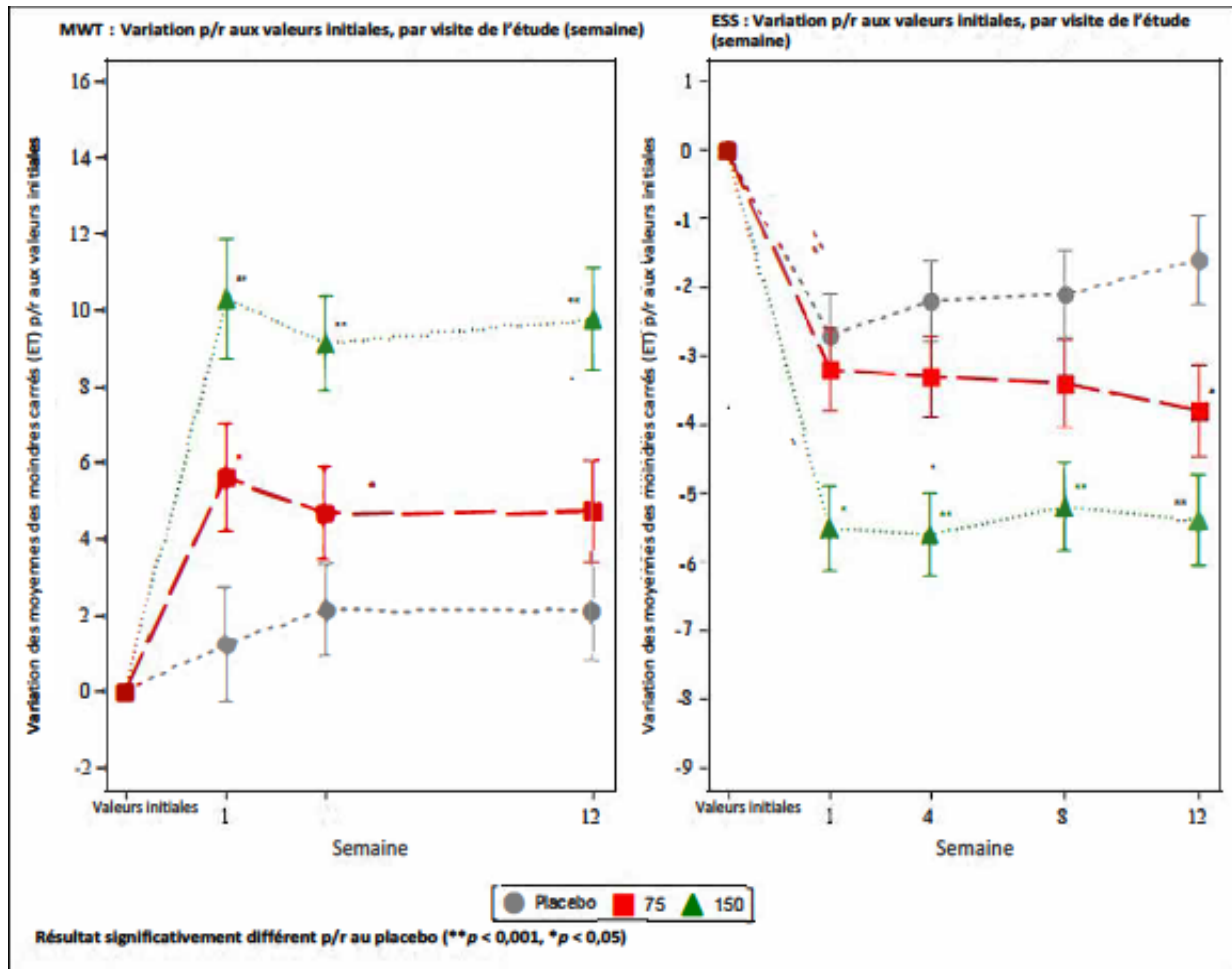
<sup>b</sup> Différence statistiquement significative entre SUNOSI et le placebo d’après la méthode des tests séquentiels hiérarchisés et après ajustement pour la multiplicité à  $\alpha = 0,05$ .

<sup>c</sup> Le pourcentage de patients ayant noté une amélioration sur l’échelle PGIC comprend les sujets ayant coché les réponses « considérablement amélioré », « beaucoup amélioré » et « un peu amélioré ».

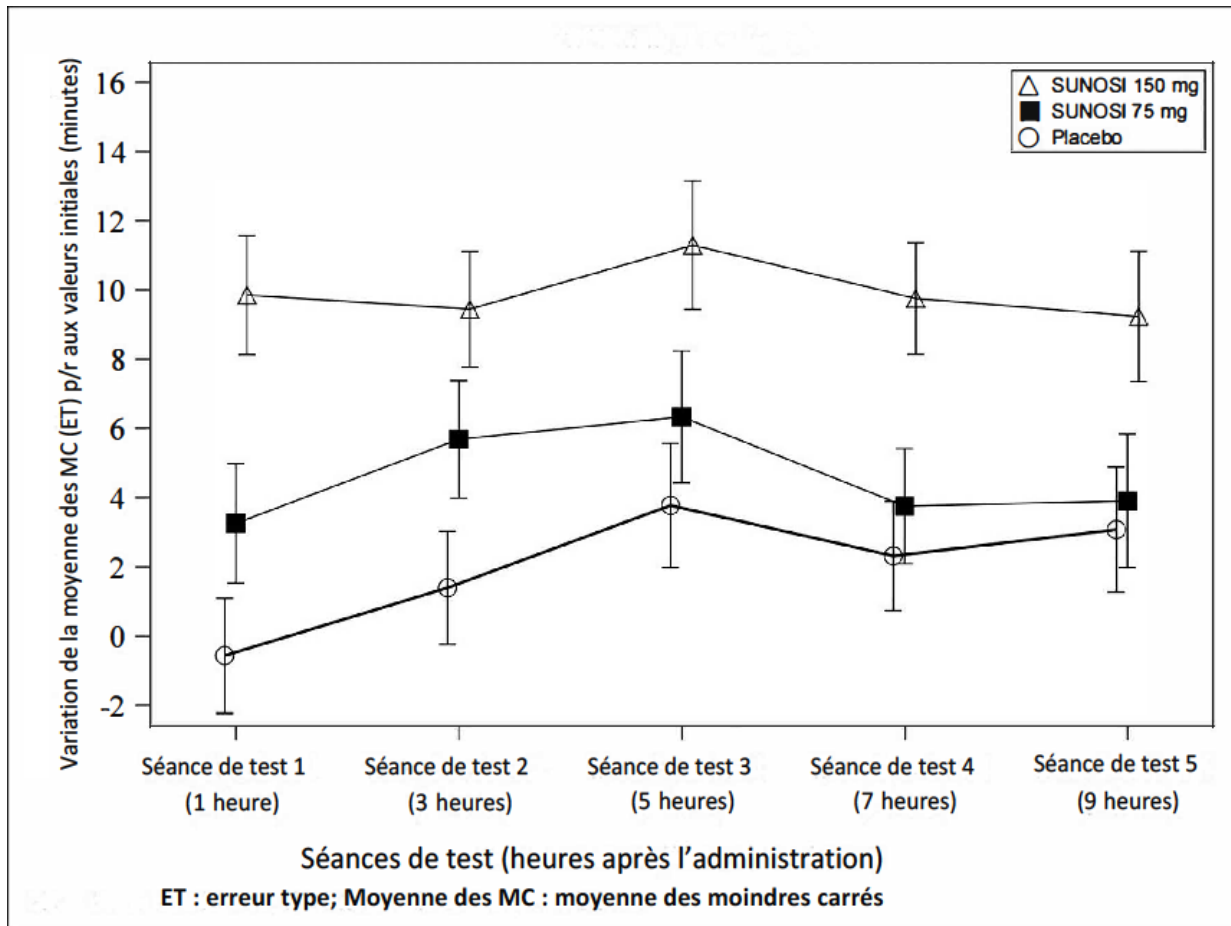
<sup>d</sup> Le critère d’évaluation co-principal MWT n’a pas permis de conclure à une différence statistiquement significative ( $\alpha = 0,05$ ) entre SUNOSI et le placebo, d’après la méthode des tests séquentiels hiérarchisés.

† Valeur p nominale.

Figure 1 – Critères d'efficacité co-principaux chez les patients atteints de narcolepsie dans l'étude 14-002



**Figure 2 – Amélioration des résultats au test de maintien de la vigilance (MWT) pour les séances de test 1 à 5 chez les patients atteints de narcolepsie dans l'étude 14-002 à 12 semaines**



On n'a pas établi que SUNOSI réduit la cataplexie associée à la narcolepsie dans l'étude en tant que critère exploratoire.

### **Apnée obstructive du sommeil (AOS)**

L'étude 14-003 (TONES 3), une étude à répartition aléatoire, à double insu, multicentrique, contrôlée par placebo et d'une durée de 12 semaines, a évalué l'efficacité de SUNOSI pour réduire la somnolence diurne excessive chez les adultes ayant reçu un diagnostic d'AOS selon les critères de l'ICSD-3. Pour être inclus dans cette étude, les patients devaient avoir un score supérieur ou égal à 10 sur l'ESS, et une latence d'endormissement moyenne initiale inférieure à 30 minutes objectivée par le score moyen des 4 premiers essais du test MWT de 40 minutes.

L'efficacité a été évaluée selon les deux critères d'efficacité co-principaux, soit la variation comparativement au départ de la latence d'endormissement moyenne au test MWT et du score ESS total moyen à la semaine 12, et selon le critère d'évaluation secondaire clé prédéterminé, soit le pourcentage de patients ayant noté une amélioration (un peu, beaucoup ou considérablement amélioré) à 12 semaines sur l'échelle PGIC.

Au total, 476 patients atteints d'AOS ont été répartis de façon aléatoire selon un rapport 1:1:2:2:2 pour recevoir SUNOSI à 37,5 mg, à 75 mg, à 150 mg ou à 300 mg (deux fois la dose maximale recommandée) ou un placebo, une fois par jour. Les sujets du groupe 150 mg ont reçu 75 mg de SUNOSI une fois par jour pendant les trois premiers jours avant que leur dose soit augmentée à 150 mg. Les caractéristiques initiales sur le plan démographique et de la maladie étaient similaires dans les groupes placebo et SUNOSI. L'âge médian était de 55 ans (de 20 à 75 ans); 37% des sujets étaient des femmes, 76% étaient blancs, 19% étaient afro-américains et 4% étaient asiatiques. Les patients qui ont déclaré suivre fidèlement un traitement primaire de leur AOS au début de l'étude (environ 70 %) ont poursuivi leur traitement primaire de l'AOS pendant toute la durée de l'étude. Le suivi d'un traitement primaire de l'AOS conformément aux prescriptions était défini par l'utilisation d'une ventilation en pression positive  $\geq 4$  heures par nuit pendant  $\geq 70$  % des nuits ( $\geq 5$  nuits/semaine), des antécédents d'utilisation (confirmés par le chercheur) d'un appareil buccal pendant  $\geq 70$  % des nuits ( $\geq 5$  nuits/semaine) ou des antécédents d'intervention chirurgicale efficace pour corriger les symptômes d'AOS. Tous les médicaments que les patients prenaient déjà et qui étaient susceptibles de perturber l'évaluation de la somnolence excessive, y compris, mais sans s'y limiter, les produits favorisant le sommeil ou les stimulants sur ordonnance ou en vente libre, ont été retirés avant la mise en route du traitement avec le médicament à l'étude et n'ont pas été autorisés pendant l'étude.

À la semaine 12, les sujets du groupe SUNOSI à 37,5 mg, à 75 mg et à 150 mg présentaient des améliorations statistiquement significative des critères d'évaluation co-principaux, à savoir le test MWT (différence associée à l'effet du traitement : 4,5 minutes, 8,9 minutes et 10,7 minutes, respectivement; [Tableau 9](#)) et l'échelle ESS (différence associée à l'effet du traitement : 1,9 point, 1,7 point et 4,5 points, respectivement; [Tableau 9](#)), comparativement au placebo ([Tableau 9](#)). Un pourcentage de sujets plus élevé et statistiquement significatif a noté une amélioration des résultats sur l'échelle PGIC à 12 semaines aux doses de 75 mg et de 150 mg, comparativement au placebo, mais pas à la dose de 37,5 mg ([Tableau 9](#)). Ces effets ont été observés à la semaine 1, se sont maintenus pendant toute la durée de l'étude et étaient liés à la dose ([Figure 3](#)). À 12 semaines, les patients du groupe SUNOSI à 75 mg ou à 150 mg ont constaté, comparativement aux patients du groupe placebo, une augmentation de la latence d'endormissement moyenne qui s'est maintenue pendant chacun des 5 essais du test MWT, et qui persistait environ 9 heures après la prise du médicament ([Figure 4](#)). Les doses quotidiennes supérieures à 150 mg n'ont pas procuré une augmentation de l'efficacité suffisante par rapport aux effets indésirables liés à la dose survenus pendant le traitement.

Le sommeil nocturne mesuré par polysomnographie n'a pas été modifié par l'emploi de SUNOSI dans l'étude 14-003. L'observance thérapeutique des patients à l'égard de l'utilisation d'un dispositif de traitement primaire de l'AOS était similaire dans les groupes placebo et SUNOSI au départ, et aucun changement n'a été constaté dans les groupes pendant les 12 semaines de l'étude.

**Tableau 9 – Résultats d'efficacité à 12 semaines chez les patients atteints d'AOS dans l'étude 14-003 (population mITT)<sup>a</sup>**

	Groupe de traitement (N)	Valeur initiale moyenne (ÉT)	Variation moyenne p/r aux valeurs initiales	Différence p/r au placebo (IC à 95 %)	Valeur P
Latence d'endormissement moyenne (MWT) (min)	Placebo (114)	12,6 (7,1)	Moy. des MC (ET) 0,2 (1,0)	-	-
	Sunosi à 37,5 mg (56)	13,6 (8,1)	4,7 (1,4)	4,5 (1,2; 7,9)	0,0086 <sup>b</sup>
	Sunosi à 75 mg (58)	12,4 (6,9)	9,1 (1,4)	8,9 (5,6; 12,4)	< 0,0001 <sup>b</sup>
	Sunosi à 150 mg (116)	12,5 (7,2)	11,0 (1,0)	10,7 (8,1; 13,4)	< 0,0001 <sup>b</sup>
ESS, score total	Placebo (114)	15,6 (3,3)	Moy. des MC (ET) -3,3 (0,5)	-	-
	Sunosi 37,5 mg (56)	15,1 (3,5)	-5,1 (0,6)	-1,9 (-3,4; -0,3)	0,0161 <sup>b</sup>
	Sunosi 75 mg (58)	15,0 (3,5)	-5,0 (0,6)	-1,7 (-3,2; -0,2)	0,0233 <sup>b</sup>
	Sunosi 150 mg (116)	15,1 (3,4)	-7,7 (0,4)	-4,5 (-5,7; -3,2)	< 0,0001 <sup>b</sup>
		<b>Pourcentage de patients avec amélioration<sup>c</sup></b>	<b>Différence en pourcentage p/r au placebo (IC à 95 %)</b>	<b>Valeur P</b>	
PGIC	Placebo (114)	49,1%	-	-	-
	Sunosi 37,5 mg (56)	55,4%	6,2 (-9,7; 22,2)	0,4447	
	Sunosi 75 mg (58)	72,4 %	23,3 (8,6; 38,0)	0,0035 <sup>b</sup>	
	Sunosi 150 mg (116)	89,7 %	40,5 (29,8; 51,3)	< 0,0001 <sup>b</sup>	

ÉT : écart type; ET : erreur type; Moy. des MC : moyenne des moindres carrés; Différence p/r au placebo : différence de variation de la moyenne des moindres carrés par rapport aux valeurs initiales entre le médicament actif et le placebo. Les résultats du test MWT ont été calculés à partir des 4 premiers essais du test; une variation positive par rapport aux valeurs initiales représente une amélioration de la latence d'endormissement. Sur l'échelle ESS, une variation négative par rapport aux valeurs initiales représente une amélioration de la somnolence diurne excessive.

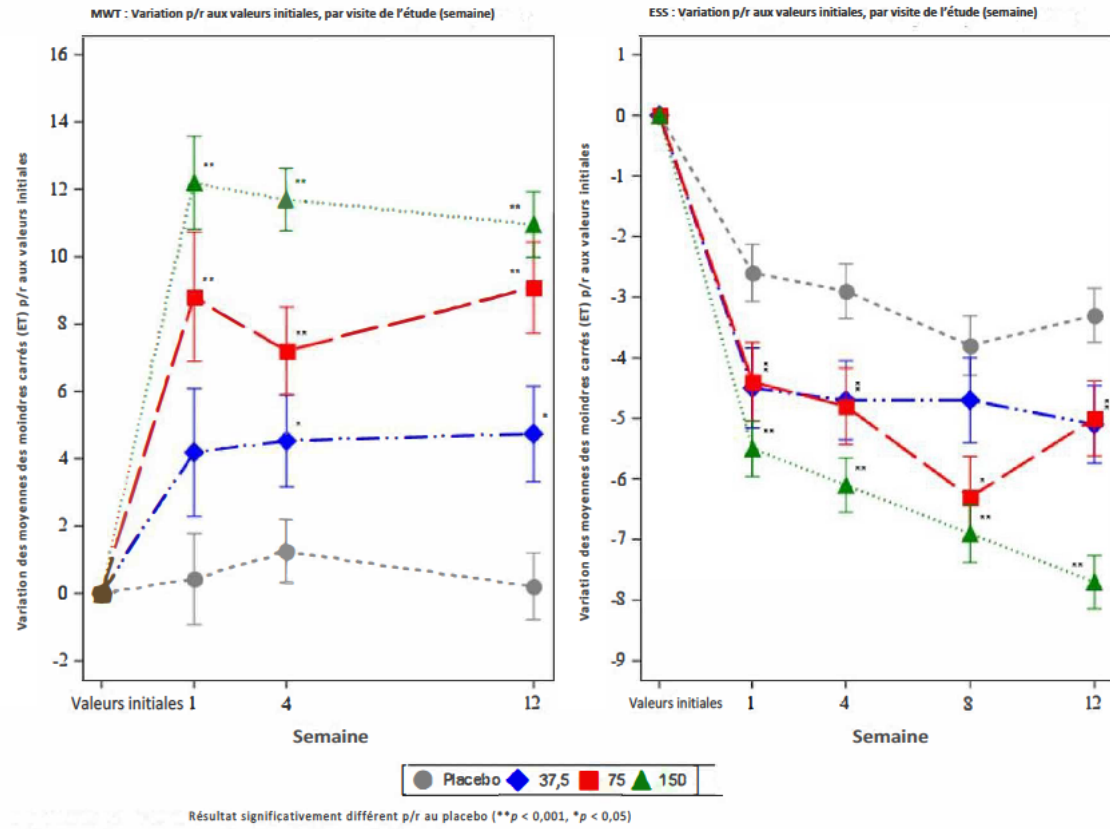
<sup>a</sup> La population mITT comprenait tous les sujets répartis de façon aléatoire ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude, et qui avaient un résultat initial et au moins un résultat ultérieur au test MWT ou sur l'échelle ESS.

<sup>b</sup> Différence statistiquement significative entre SUNOSI et le placebo d'après la méthode des tests séquentiels hiérarchisés et après ajustement pour la multiplicité.

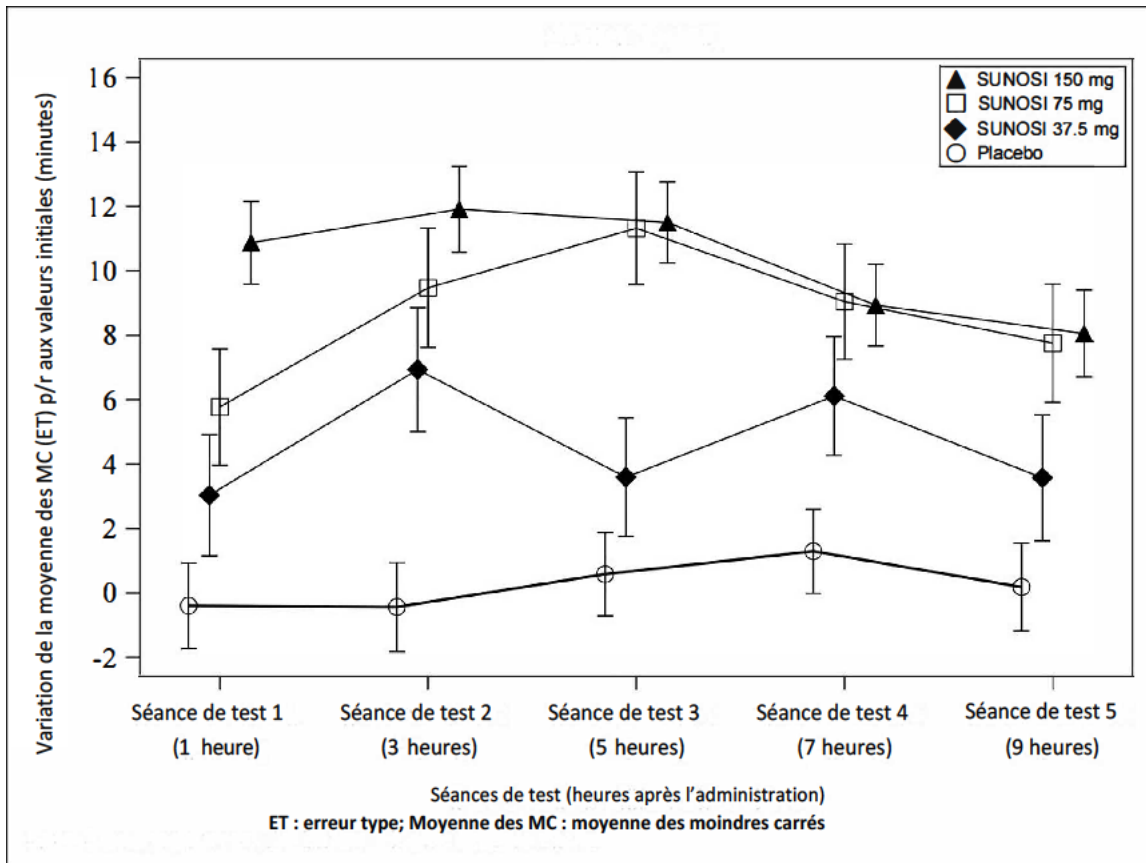
<sup>c</sup> Le pourcentage de patients ayant obtenu une amélioration sur l'échelle PGIC représente les sujets ayant rapporté une amélioration considérable, importante ou légère.



Figure 3 – Critères d'efficacité co-principaux chez les patients atteints d'AOS dans l'étude 14-003



**Figure 4 – Amélioration des résultats au test de maintien de la vigilance (MWT) pour les séances de test 1 à 5 chez les patients atteints d'AOS dans l'étude 14-003 à la semaine 12**



### Maintien de l'efficacité dans la narcolepsie et l'AOS

Le maintien de l'effet de SUNOSI sur la réduction de la somnolence diurne excessive chez les patients atteints de narcolepsie ou d'AOS a été évalué dans deux études avec retrait aléatoire du traitement, contrôlées par placebo : l'étude 14-004 (TONES 4, sujets atteints d'AOS) et l'étude 14-005 (TONES 5, sujets atteints de narcolepsie et d'AOS).

L'étude 14-004 était une étude multicentrique, à double insu, contrôlée par placebo, avec retrait aléatoire du traitement et d'une durée de 6 semaines, menée auprès de sujets adultes qui avaient un diagnostic d'AOS, un score supérieur ou égal à 10 sur l'ESS au départ, et une latence d'endormissement moyenne au départ inférieure à 30 minutes objectivée par le score moyen des 4 premiers essais du test MWT de 40 minutes. Les critères d'efficacité co-primaires étaient la variation, entre le début et la fin de la période de retrait aléatoire (entre la semaine 4 et la semaine 6) de la latence d'endormissement moyenne au test MWT et du score ESS total moyen. Lors d'une période de 2 semaines d'ajustement de la posologie sans insu, on a mis en route le traitement par SUNOSI à 75 mg une fois par jour, puis on a majoré la posologie jusqu'à la dose maximale tolérée, entre 75 mg et 300 mg par jour (deux fois la dose maximum recommandée). Les patients ont poursuivi leur traitement à cette dose pendant une période additionnelle de 2 semaines (phase à dose stable). Au terme de cette phase à dose stable, 124 sujets qui ont toléré le traitement sans insu de 4 semaines et y ont répondu (« beaucoup amélioré » ou « considérablement amélioré » sur l'échelle PGIC, en plus d'une amélioration au test MWT et sur

l'échelle ESS) ont pris part à une phase de retrait à double insu. Pour la phase de retrait à double insu d'une durée de 2 semaines, les sujets ont été répartis aléatoirement selon un rapport 1:1 pour poursuivre avec SUNOSI (n = 60) à la dose reçue pendant la phase à dose stable, ou pour passer au placebo (n = 62). Comparativement aux patients ayant poursuivi avec SUNOSI, les patients répartis dans le groupe placebo ont rapporté une aggravation statistiquement significative de la somnolence telle que mesurée par la variation de la latence d'endormissement moyenne au test MWT (différence de la moyenne des moindres carrés de 11,2 pour le test MWT; IC à 95 %, de 7,8 à 14,6; p < 0,0001) et du score total moyen sur l'ESS entre la semaine 4 et la semaine 6 (différence de la moyenne des moindres carrés de -4,6 pour l'ESS, IC à 95 %, de -6,4 à -2,8; p < 0,0001).

L'étude 14-005 était une étude à long terme, sans insu, à laquelle ont participé 638 patients atteints de narcolepsie ou d'AOS qui avaient participé à un essai antérieur, et qui ont été traités par SUNOSI pendant une durée maximale de 52 semaines. Lors d'une période de 2 semaines d'ajustement de la posologie sans insu, on a mis en route le traitement par SUNOSI à 75 mg une fois par jour, puis on a majoré la posologie jusqu'à la dose maximale tolérée, entre 75 mg et 300 mg par jour (deux fois la dose maximum recommandée). Les patients ont poursuivi avec la même dose pendant une période sans insu (phase d'entretien) dont la durée était de 38 semaines (pour les sujets ayant pris part à l'étude 14-002 ou à l'étude 14-003) ou de 50 semaines (pour tous les autres sujets). Une période de retrait aléatoire de 2 semaines a été incorporée à la phase d'entretien de l'étude. Après 6 mois de traitement à une dose stable pendant la phase d'entretien, 282 patients (79 atteints de narcolepsie et 203 atteints d'AOS) sont entrés dans la phase de retrait aléatoire. Contrairement à l'étude 14-004, le protocole ne prévoyait pas de critères d'amélioration prédéterminés déterminant l'admission des sujets à la période de retrait aléatoire de l'étude. Les sujets ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 pour poursuivre avec SUNOSI à la même dose qu'ils recevaient pendant la phase d'entretien (n = 139) ou pour passer au placebo (n = 141). Le critère d'efficacité principal était la variation des résultats sur l'échelle ESS entre le début et la fin de la période de retrait aléatoire de 2 semaines. Comparativement aux patients ayant poursuivi le traitement par SUNOSI, les patients répartis dans le groupe placebo ont rapporté une aggravation statistiquement significative de la somnolence telle que mesurée par la variation du score total sur l'échelle ESS (différence de la moyenne des moindres carrés de -3,7 sur l'ESS; p < 0,0001) pendant la phase de retrait aléatoire de 2 semaines. Un plus faible nombre de patients traités par le solriamfétole a constaté une détérioration du score sur l'échelle PGIC (différence en pourcentage de -36,2 %; p < 0,0001).

Chez les patients qui recevaient un traitement primaire de l'AOS au début de l'étude, l'utilisation de celui-ci n'a pas changé au cours de l'étude à long terme.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

**Toxicologie générale :** Des études de toxicité ont été réalisées avec des doses répétées de solriamfétole administrées quotidiennement par voie orale chez la souris (durée de 13 semaines), le rat (durée de 26 semaines avec période de récupération de 3 mois) et le chien (durée de 52 semaines avec période de récupération de 3 mois). Après l'administration orale quotidienne par gavage, des modifications du comportement (hyperactivité, agitation et [ou] excitation) liées au solriamfétole et attribuées à la pharmacologie du composé ont été observées avec les plus faibles doses administrées (29 mg/kg/jour chez le rat, 17 mg/kg/jour chez la souris, 8 mg/kg/jour chez le chien). Les signes cliniques ont été

observés après l'administration de la dose, tout au long des périodes de l'administration du produit allant jusqu'à 13, 26 et 52 semaines chez la souris, le rat et le chien, respectivement. La sévérité des signes cliniques augmentait avec la dose. Une perte de poids corporel et (ou) une diminution de la prise de poids corporel sont survenues aux doses  $\geq 168$  mg/kg/jour,  $\geq 97$  mg/kg/jour et  $\geq 8$  mg/kg/jour chez la souris, le rat et le chien, respectivement.

Chez le rat, on a noté des changements histopathologiques liés au solriamfétol dans les reins, le foie, les ovaires, les tissus adipeux et les poumons. Dans les reins, on a observé une tuméfaction et une vacuolisation des cellules tubulaires dans les papilles et (ou) la zone médullaire, sans lésion dégénérative structurale ou fonctionnelle, aux doses  $\geq 253$  mg/kg/jour; ces modifications concordaient avec les effets de nature réactive et adaptative du solriamfétol sur les reins. Les signes hépatiques semblaient aussi de nature adaptative, une hypertrophie hépatocellulaire ayant été notée après 26 semaines avec les doses  $\geq 26$  mg/kg/jour. Les changements observés dans les ovaires étaient les suivants : corps jaunes proéminents à la dose de 295 mg/kg/jour et kystes paraovariens aux doses  $\geq 97$  mg/kg/jour dans l'étude de 13 semaines, et aux doses  $\geq 253$  mg/kg/jour dans l'étude de 26 semaines. La proéminence des corps jaunes n'a donné lieu à aucun changement du cycle œstral lié au solriamfétol après 13 et 26 semaines d'administration du médicament; on n'a observé aucun effet sur les taux sériques de prolactine. Les augmentations des macrophages spumeux dans les poumons (femelles aux doses  $\geq 29$  mg/kg/jour; mâles aux doses  $\geq 253$  mg/kg/jour) liées à la dose étaient cohérentes avec une phospholipidose. Tant chez les mâles que chez les femelles, on a noté une alvéolite multifocale à la dose de 395 mg/kg/jour et des cellules géantes intra-alvéolaires ou une inflammation granulomateuse focale aux doses  $\geq 253$  mg/kg/jour. Une atrophie du tissu adipeux a été observée aux doses  $\geq 253$  mg/kg/jour; elle était corrélée avec la diminution des triglycérides sériques. Une étude mécanistique a indiqué que les diminutions de la lipogenèse étaient associées à une perte de tissus adipeux. Chez le chien, l'atrophie du tissu adipeux, seul organe cible relevé en histopathologie chez le chien, a été observée à la dose de 42 mg/kg/jour. L'étude de 26 semaines chez le rat et celle de 52 semaines chez le chien comprenaient une période de sevrage de 3 mois après l'administration de la dose élevée de solriamfétol (397 mg/kg/jour chez le rat; 42 mg/kg/jour chez le chien); pendant cette période, les effets liés au solriamfétol ont complètement ou partiellement disparu.

Les doses sans effet adverse observé (NOAEL) n'ont pas été établies chez le rat ni chez le chien. Aux plus faibles doses avec effet adverse observé (LOAEL), on a noté des changements de comportement chez le rat et le chien, des diminutions du poids corporel chez le chien, et des modifications histopathologiques chez le rat. Les changements de comportement étaient liés à la pharmacologie du solriamfétol et n'ont eu aucun effet sur la survie de l'une ou l'autre des espèces. La diminution du poids corporel chez le chien s'est produite au cours de la ou des premières semaines d'administration du médicament, mais les poids se sont rétablis par la suite, avec la poursuite de l'administration du médicament. Chez le rat, les modifications histopathologiques observées dans le foie semblaient adaptatives, et les changements dans les poumons ne comprenaient aucune réaction inflammatoire à la présence des macrophages spumeux. Les marges du solriamfétol déterminées d'après l'ASC et dérivées de ces études (établies par comparaison avec l'ASC à la dose maximum recommandée chez l'humain [MRHD], soit 150 mg/jour) étaient  $< 1$  pour la souris (d'après la NOAEL) et  $< 2$  pour le rat et le chien (d'après la LOAEL).

**Cancérogénicité :** Le solriamfétol n'a pas augmenté l'incidence des signes de néoplasie chez les souris ou les rats traités par voie orale pendant un maximum de 104 et de 101 semaines, respectivement, à raison de 20, 65 et 200 mg/kg/jour (souris) et de 35, 80 et 200 mg/kg/jour (rats). Les marges de sécurité dérivées de l'ASC à la dose élevée, selon l'exposition systémique à la MRHD (150 mg/jour), étaient d'environ 7,5 chez la souris et d'environ 21 chez le rat.

**Génotoxicité :** Le solriamfétol ne s'est pas révélé mutagène dans l'essai de réversion bactérienne in vitro (test d'Ames) ni clastogène dans l'essai d'aberration sur chromosomes de mammifère in vitro et dans l'essai du micronoyau sur moelle osseuse de souris in vivo.

**Toxicologie relative à la reproduction et au développement :** Dans des études sur la fertilité, on a administré du solriamfétol à des rats mâles à des doses de 35, 110 et 350 mg/kg/jour et à des rates à raison de 15, 67 et 295 mg/kg/jour avant l'accouplement (4 semaines chez les mâles et 2 semaines chez les femelles), pendant l'accouplement, et jusqu'au 7<sup>e</sup> jour de la gestation (chez les femelles) ou jusqu'à la nécropsie (chez les mâles, après environ 8 semaines d'administration du médicament). Le solriamfétol n'a eu aucun effet sur l'accouplement, la fertilité et les indices de reproduction. Ainsi, la NOAEL chez les rats mâles et femelles équivalait à 22 et 19 fois la MRHD, respectivement, selon le nombre de mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle.

Les effets sur le développement embryofœtal ont été étudiés chez des rates et des lapines gravides. Chez les rates, on a administré du solriamfétol par gavage durant l'organogenèse à des doses orales de 15, 67 et 295 mg/kg/jour. Aux doses de 67 et de 295 mg/kg/jour, le solriamfétol a causé une toxicité maternelle avec signes cliniques et diminution de la prise de poids corporel, ainsi qu'une toxicité développementale avec une augmentation des résorptions précoces et des pertes post-implantation. À 295 mg/kg/jour, les poids des fœtus étaient réduits et l'on a observé une hausse du nombre de portées dont les petits présentaient des malformations squelettiques. La NOAEL pour les mères et le développement embryofœtal était de 15 mg/kg/jour. Selon la comparaison avec la MRHD et le nombre de mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle, la NOAEL pour la toxicité maternelle et développementale chez le rat était approximativement la même que la MRHD. Une toxicité maternelle et développementale a été observée à des doses  $\geq$  4 fois la MRHD, et une tératogénicité a été notée à des doses correspondant à 19 fois la MRHD.

Chez les lapines, on a administré du solriamfétol durant l'organogenèse à des doses de 17, 38 et 76 mg/kg/jour. À 76 mg/kg/jour, le solriamfétol était toxique pour les mères, causant des signes cliniques, une perte de poids corporel, une réduction de la prise de poids corporel et une diminution de la consommation de nourriture. On a noté une diminution du poids des fœtus à la dose de 76 mg/kg/jour. On a observé une légère hausse de l'incidence des altérations squelettiques ainsi que des défauts d'alignement des sternèbres légers ou modérés aux doses de 38 et de 76 mg/kg/jour. La NOAEL pour la toxicité maternelle était de 38 mg/kg/jour et la NOAEL pour la toxicité développementale était de 17 mg/kg/jour. Chez les lapines, la NOAEL correspondait à 2 fois la MRHD selon le nombre de mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle, alors que la toxicité développementale est apparue à 5 fois la MRHD et que la toxicité maternelle a été observée à 10 fois la MRHD.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **SUNOSI**<sup>®</sup>

#### comprimés de solriamfétol

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **SUNOSI** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **SUNOSI**.

#### Pourquoi **SUNOSI** est-il utilisé?

**SUNOSI** vous aidera à vous sentir moins somnolent durant le jour. Il est utilisé pour les adultes atteints :

- de narcolepsie – une affection qui peut provoquer à tout moment une somnolence intense subite et inattendue;
- d'apnée obstructive du sommeil (AOS) – une affection dans laquelle la respiration s'arrête pendant de brèves périodes pendant le sommeil. **SUNOSI** n'est pas un traitement des causes sous-jacentes de l'obstruction des voies aériennes chez les personnes qui font de l'apnée obstructive du sommeil (AOS). Il est important que vous continuiez d'utiliser votre appareil CPAP de ventilation à pression positive continue ou autres appareils que votre médecin vous a prescrits pour le traitement de votre apnée obstructive du sommeil.

#### Comment **SUNOSI** agit-il?

On pense que **SUNOSI** agit en augmentant la quantité de dopamine et de noradrénaline, des substances naturelles, dans le cerveau.

#### Quels sont les ingrédients dans **SUNOSI**?

Ingrédients médicinaux : solriamfétol (sous forme de chlorhydrate de solriamfétol).

Ingrédients non médicinaux : hydroxypropylcellulose et stéarate de magnésium. De plus, l'enrobage contient : dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, polyalcool de vinyle, polyéthylène glycol (Macrogol) et talc.

#### **SUNOSI** est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimé pelliculé : 75 mg : comprimé oblong de couleur jaune à jaune foncé ou orangé, comportant le chiffre « 75 » gravé sur une face et une **rainure** sur l'autre face. Le comprimé de 75 mg peut être divisé en deux le long de la rainure.

Comprimé pelliculé : 150 mg : comprimé oblong de couleur jaune, comportant le chiffre « 150 » gravé sur une face. Le comprimé de 150 mg ne peut pas être divisé en deux.

#### Ne prenez pas **SUNOSI** si :

- Vous êtes allergique au solriamfétol ou à l'un des ingrédients de **SUNOSI** (énumérés à la rubrique **Quels sont les ingrédients dans **SUNOSI**?**).
- Vous prenez un type de médicament appelé « inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) » pour la dépression ou la maladie de Parkinson, ou vous avez pris un IMAO au cours des 14 derniers jours.

- Vous avez eu une crise cardiaque au cours de la dernière année.
- Vous avez ou vous avez eu des problèmes au cœur tels que :
  - douleur à la poitrine (angine);
  - haute pression (hypertension) qui n'est pas maîtrisée;
  - battements du cœur irréguliers (arythmies);
  - tout autre problème grave au cœur.
- Vous avez ou vous avez eu des problèmes aux reins ou une insuffisance rénale terminale.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre SUNOSI, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- Si vous avez des problèmes cardiaques ou avez subi une crise cardiaque.
- Si vous avez eu un accident vasculaire cérébral (AVC), un saignement dans le cerveau ou un problème de circulation sanguine au cerveau.
- Si vous faites de l'hypertension (haute pression).
- Si vous prenez des médicaments qui peuvent augmenter votre pression sanguine ou votre fréquence cardiaque.
- Si vous avez des problèmes aux reins.
- Si vous avez des antécédents de problèmes de santé mentale, y compris de psychose ou de troubles bipolaires. Votre médecin devrait vous surveiller si vous avez l'un ou l'autre de ces problèmes.
- Si vous avez des antécédents de consommation excessive d'alcool ou de drogue ou de dépendance.
- Si vous avez un trouble oculaire appelé « glaucome à angle fermé » ou si vous avez une pression élevée dans les yeux.

**Autres mises en garde à connaître :**

**Augmentation de la pression sanguine et de la fréquence cardiaque :** SUNOSI peut augmenter votre pression sanguine et votre fréquence cardiaque. Cela entraîne une hausse du risque de crise cardiaque, d'AVC, d'insuffisance cardiaque et de mort. Votre médecin devra vérifier votre pression sanguine avant que vous commenciez votre traitement avec SUNOSI et pendant le traitement. Votre médecin pourrait diminuer votre dose ou arrêter votre traitement avec SUNOSI si vous faites de l'hypertension.

**Changements dans votre état mental (troubles psychiatriques) :** Dites à votre médecin si vous constatez l'un ou l'autre des effets secondaires ci-dessous pendant votre traitement avec SUNOSI. Votre médecin pourrait alors modifier votre dose ou vous demander d'arrêter de prendre SUNOSI.

- anxiété
- difficulté à dormir (insomnie)
- irritation
- agitation
- crises de panique

**Grossesse et contraception :** Vous devriez éviter de devenir enceinte pendant que vous prenez SUNOSI. Si vous êtes en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode contraceptive efficace pendant votre traitement avec SUNOSI. Votre médecin pourrait vous recommander de vous inscrire au registre des grossesses pendant un traitement avec SUNOSI. Ce registre sert à vous surveiller si vous êtes exposée à SUNOSI alors que vous êtes enceinte. Vous pouvez vous y inscrire vous-même :

- en composant le 1-877-283-6220;
- en allant à [www.SunosiPregnancyRegistry.com](http://www.SunosiPregnancyRegistry.com)

**Allaitement** : SUNOSI passe dans le lait maternel. Consultez votre médecin afin de connaître la meilleure façon de nourrir votre enfant si vous prenez SUNOSI.

**Conduite de véhicules et utilisation de machines** : SUNOSI pourrait vous causer des étourdissements ou nuire à votre niveau d'attention. Jusqu'à ce que vous sachiez quels sont les effets de SUNOSI sur vous, il vous faudra éviter de conduire, d'utiliser une machine ou d'effectuer des tâches qui demandent une attention particulière, surtout si :

- c'est la première fois que vous recevez un traitement avec SUNOSI;
- votre dose a été modifiée.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.**

**Les produits suivants pourraient causer des interactions médicamenteuses avec SUNOSI :**

- Un médicament appelé « inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) » prescrit pour la dépression ou la maladie de Parkinson, ou si vous avez pris un IMAO au cours des 14 derniers jours.
- Les médicaments qui peuvent augmenter votre pression sanguine ou votre fréquence cardiaque. Parmi ces médicaments, certains sont utilisés pour traiter la somnolence associée à la narcolepsie ou à l'apnée obstructive du sommeil comme les amphétamines, le méthylphénidate ou le modafinil.
- Les médicaments appelés « agents dopaminergiques ». Ces médicaments peuvent être utilisés pour traiter la maladie de Parkinson, la dépression, le syndrome des jambes sans repos et le trouble de déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH).

**Comment prendre SUNOSI :**

- Prenez SUNOSI exactement comme votre médecin vous l'a prescrit.
- Prenez SUNOSI le matin lorsque vous vous réveillez.

Évitez de prendre votre dose dans les 9 heures avant l'heure prévue du coucher. Si vous prenez SUNOSI à une heure trop rapprochée du moment où vous vous mettez au lit ou trop tard dans la journée (moins de 9 heures avant l'heure prévue d'aller au lit), vous aurez peut-être de la difficulté à vous endormir.

**Dose habituelle** : Votre médecin vous dira quelle quantité de SUNOSI vous devez prendre. La dose dépendra de votre âge, de votre état de santé et de la manière dont vous répondez au traitement avec SUNOSI. Votre médecin pourrait changer votre dose afin d'obtenir la dose qui vous convient le mieux.

**Si votre médecin vous dit de prendre 37,5 mg, divisez un comprimé de 75 mg en deux en suivant la rainure.**

- Pour la narcolepsie : le traitement commence normalement par une dose de 75 mg à prendre 1 fois par jour, le matin au réveil.
- Pour l'apnée obstructive du sommeil : le traitement commence normalement par une dose de 37,5 mg à prendre 1 fois par jour, le matin au réveil.



## Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de SUNOSI, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Les symptômes du surdosage peuvent être :

- mouvements incontrôlés;
- agitation, incapacité à demeurer tranquille.

## Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre votre médicament à l'heure habituelle :

- **moins de 9 heures** avant l'heure prévue du coucher, **ne prenez pas cette dose**. Prenez-la le matin suivant.
- **plus de 9 heures** avant l'heure prévue du coucher, vous pouvez prendre la dose dès que vous vous en rendez compte.

## Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à SUNOSI?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez SUNOSI. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Voici les effets secondaires les plus courants :

- maux de tête
- nausées
- vomissements
- diarrhée
- douleur au ventre
- constipation
- transpiration excessive
- toux
- serrage ou grincement des dents
- bouche sèche
- perte d'appétit
- anxiété
- difficulté à dormir (insomnie)
- battements de cœur rapides ou irréguliers (palpitations)
- douleur à la poitrine
- perte de poids
- fièvre
- rhume
- infection des sinus
- raideurs articulaires et douleurs musculaires
- mal de dos
- envie d'uriner plus fréquente en journée
- problèmes de mémoire

- hypertension (haute pression)
- étourdissements

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme ou effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Uniquement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>COURANTS</b>			
<b>Problèmes cardiaques :</b> augmentation de la pression sanguine et de la fréquence cardiaque		√	
<b>Troubles psychiatriques :</b> anxiété, difficultés à dormir, irritabilité, agitation, crises de panique		√	
<b>Hypersensibilité</b> (réaction allergique) : fièvre, éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, enflure, essoufflement, respiration sifflante, nez qui coule, yeux qui coulent et qui piquent			√

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

### **Entreposage :**

Conserver SUNOSI à la température ambiante, soit entre 15 °C et 30 °C, dans un récipient hermétiquement fermé. Protéger de l'humidité.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

### **Pour en savoir davantage au sujet de SUNOSI, vous pouvez :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), ainsi que sur le site Web du fabricant (<http://www.axsome.com/axs-portfolio/products>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-858-9666 ou en envoyant un e-mail à [medinfo.ca@axsome.com](mailto:medinfo.ca@axsome.com).

Le présent dépliant a été rédigé par Axsome Malta Ltd.

Dernière révision : 21 juin 2024