

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT 99-2023/V1/14022023**

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Solriamfetol (Sunosi®) en el tratamiento de la somnolencia diurna excesiva de la narcolepsia y de la apnea obstructiva del sueño

Fecha de publicación: 14/02/2023

INTRODUCCIÓN

La somnolencia diurna excesiva (SDE) es un síntoma frecuente y que forma parte de las conocidas como hipersomnias de origen central, como es el caso de la narcolepsia, así como puede estar presente en otros trastornos del sueño como en la apnea obstructiva del sueño (AOS) (1). La SDE se refiere a la dificultad para mantener el estado de vigilia y alerta durante el día, con lapsus de somnolencia o sueño no intencionales. La SDE se asocia con una reducción en la atención y en la cognición, con alteraciones de las funciones psicomotoras y disminución en la productividad laboral. La SDE interfiere con funciones sociales y ocupacionales y produce una reducción de la calidad de vida (2-4) incrementando el riesgo de accidentes de tráfico y laborales (5,6).

La narcolepsia es una enfermedad poco prevalente, reconocida por la OMS como una enfermedad rara e incapacitante, que afecta a la regulación de la vigilia-sueño y cuyo síntoma más frecuente es la SDE. En la actualidad se reconoce un tipo 1 (NT1) o narcolepsia con cataplejía (la más frecuente), que mediante mecanismos inmunomediados en pacientes genéticamente predispuestos se produce la pérdida de neuronas hipotalámicas que producen la orexina A y B (hipocretina 1 y 2), neuropéptidos estimuladores de la vigilia. En el tipo 2 (NT2) sin cataplejía, el origen no es del todo conocido (7). La prevalencia de la narcolepsia tanto a nivel europeo como en España se encuentra en torno a 25-50/100.000 (8). Un estudio realizado en Cataluña indica que la prevalencia podría ser menor (4,4-5,2/100.000 habitantes), especialmente en la tipo 2 (0,7/100.000 habitantes), probablemente por un infradiagnóstico (9). La NT1 se presenta con un inicio bimodal (normalmente entre los 15 y 35 años de edad) (10), aunque el tiempo medio desde el comienzo de los síntomas hasta su diagnóstico es de 5-15 años (11). La prevalencia de la NT2 no está clara dado que es un trastorno más heterogéneo, con mecanismos fisiopatogénicos desconocidos (11,12).

Las características más relevantes en la NT1 son la SDE (que siempre debe estar presente) y la cataplejía: ataques o episodios de debilidad muscular o pérdida del tono muscular, habitualmente de segundos de duración (muy raro, pero puede ser hasta 1-2 minutos), que ocurren durante la vigilia y son desencadenados por una emoción, (habitualmente positiva como la risa, la sorpresa o una satisfacción, y menos frecuente negativa, enfado o el miedo). El manejo terapéutico de la narcolepsia es sintomático y la mayoría de pacientes narcolépticos

requerirán tratamiento crónico para el control de sus síntomas (12,13).

La AOS es el principal trastorno respiratorio asociado al sueño, y se caracteriza por la presencia de apneas, hipopneas y/o despertares asociados a esfuerzos respiratorios originados por el colapso repetitivo de la vía respiratoria superior durante el sueño. Como consecuencia de estos episodios de obstrucción de la vía aérea superior, se produce un descenso de la saturación de oxígeno en la sangre y una fragmentación del sueño relacionada con los esfuerzos respiratorios, lo que conlleva una importante disminución de la calidad del sueño (14). Los síntomas más comunes de esta patología son la SDE, los ronquidos, crisis asfícticas durante el sueño, y la cefalea matutina, siendo menos específicos los síntomas neuropsiquiátricos, el insomnio de mantenimiento, la nicturia y los síntomas cardiovasculares como la angina o las palpitaciones (15). Se cree que la gravedad de la SDE en pacientes con AOS correctamente tratados sería globalmente inferior a la de pacientes con otros trastornos del sueño como la narcolepsia o la AOS no tratados (16).

El tratamiento de elección en la AOS es el uso de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP). Sin embargo, hasta un tercio de los pacientes no tienen una buena adherencia a este tratamiento (17).

A pesar de un adecuado tratamiento primario de la AOS, como CPAP, existen pacientes que presentan SDE de manera persistente. Hasta la fecha, no existen estudios en España que analicen la prevalencia de esta somnolencia residual en pacientes con AOS correctamente tratados con CPAP u otras terapias de primera línea. Sin embargo, estudios realizados en países del entorno, con condiciones sociodemográficas similares, muestran una prevalencia del 6 al 14% de los pacientes adecuadamente tratados con CPAP. Esta prevalencia disminuiría con el incremento del uso de la CPAP durante la noche (18,19).

Muchos de los fármacos y medidas no farmacológicas en la narcolepsia y en la AOS van encaminadas al control de la SDE.

Tradicionalmente, se han usado en el manejo de la SDE en la AOS y la narcolepsia, metilfenidato y anfetaminas (estimulantes del sistema nervioso central) fuera de ficha técnica.

Aunque efectivos, pueden producir somnolencia de rebote, posible potencial de abuso y no están exentos de efectos adversos (20,21). Existen tres fármacos autorizados por la

Unión Europea (UE) en el tratamiento de la SDE en la narcolepsia: oxicabato de sodio (Xyrem®) para la NT1, pitolisant (Wakix®) para la NT1 y NT2, y modafinilo, considerado la primera línea de tratamiento en la NT1 y NT2 si la SDE es el síntoma principal.

A menudo, los pacientes con narcolepsia o con AOS presentan comorbilidades como enfermedades metabólicas y cardiovasculares, trastornos psiquiátricos y otras alteraciones del sueño, que pueden requerir tratamiento. A la hora de decidir el mejor plan terapéutico se deben tener en cuenta dichas comorbilidades individuales y sus tratamientos concomitantes.

Existen diversas pruebas subjetivas y objetivas para valorar la respuesta al tratamiento y evolución clínica de la SDE en la narcolepsia y AOS. Esta se puede medir de manera subjetiva con escalas de somnolencia como la de Epworth (ESS) y de manera objetiva con pruebas como el Test de Latencia de Sueño Múltiple (MSLT), la prueba de Mantenimiento de la Vigilia (MWT) y Prueba de Atención Sostenida a la Respuesta (SART) (22,23).

La ESS es una escala validada que evalúa la facilidad de una persona para quedarse dormida ante diferentes situaciones, siendo la puntuación entre 0 y 24, con mayores puntuaciones indicando una mayor somnolencia. Una puntuación igual o menor a 10 se considera dentro del rango normal. Por otro lado, también se han usado en los ensayos clínicos las escalas de impresión clínica global de mejora (CGI-C) valoradas por el paciente y por el investigador (24).

En los estudios clínicos se considera que conseguir una puntuación por debajo de 10, una diferencia de al menos tres puntos en la ESS según la SEPAR, o una reducción del 25% en su puntuación es clínicamente relevante (25–28). Por otro lado, se ha considerado relevante en estos estudios cambios en las puntuaciones del MWT y el porcentaje de sujetos que mejoran (mínimamente, mucho o muy significativamente) en la Impresión de Mejoría Global del Paciente (PGIc) tras el periodo de tratamiento (29,30).

SOLRIAMFETOL (SUNOSI®)

Solriamfetol (Sunosi®) es un inhibidor de la recaptación de dopamina y norepinefrina aprobado por la Agencia Europea del Medicamento para el tratamiento de la SDE en la narcolepsia y en pacientes adultos con apnea obstructiva del sueño (AOS) cuya SDE no ha sido tratada satisfactoriamente con un tratamiento principal para la AOS, como la presión respiratoria positiva continua en la vía aérea (CPAP) (31).

Se encuentra disponible en comprimidos de 75 mg y 150 mg. Se debe administrar la dosis efectiva más baja en función de la respuesta y tolerancia de cada paciente, con un ajuste ascendente de la dosis a un nivel más alto duplicando la dosis a intervalos de al menos 3 días.

En la narcolepsia la dosis inicial recomendada es de 75 mg una vez al día, al despertarse. En pacientes con niveles de somnolencia más intensos, se puede considerar una dosis

inicial de 150 mg si está clínicamente indicado. En pacientes con AOS la dosis inicial recomendada es de 37,5 mg una vez al día, al despertarse y dependiendo de la respuesta clínica, se puede también ajustar la dosis a un nivel más alto duplicando la dosis a intervalos de al menos 3 días, con una dosis diaria máxima recomendada de 150 mg una vez al día (32).

Se debe evitar tomar solriamfetol menos de 9 horas antes de acostarse ya que puede afectar al sueño nocturno.

El tratamiento con solriamfetol debe ser iniciado por un médico experimentado en el tratamiento de pacientes con trastornos del sueño (32).

Farmacología

El solriamfetol es un inhibidor de la recaptación de dopamina y norepinefrina (IRDN) que aumenta la disponibilidad de dichos neurotransmisores en el espacio sináptico, promoviendo la vigilia. Su absorción es rápida, con una biodisponibilidad oral de aproximadamente 95 % y alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas a una mediana de T_{máx} de 2 a 3 horas. El solriamfetol se elimina en su mayor parte vía renal. La semivida de eliminación media aparente de solriamfetol es de 7,1 horas y el aclaramiento total aparente es de aproximadamente 19,5 l/h.

En la insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30-59 ml/min), la dosis inicial recomendada es de 37,5 mg una vez al día. Se puede aumentar la dosis hasta un máximo de 75 mg una vez al día tras 5 días.

En la insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min), la dosis recomendada es de 37,5 mg una vez al día.

Eficacia

El programa de desarrollo clínico de solriamfetol para el tratamiento de la SDE incluyó 5 ensayos clínicos en fases II/III, que establecen la seguridad y eficacia de solriamfetol en la mejoría de la SDE asociada a la narcolepsia y la AOS. Los estudios clínicos TONES 2-5 (fase III) incluyeron dos ensayos clínicos de eficacia doble-ciego de doce semanas de duración- uno en pacientes con narcolepsia (TONES 2) (Thorpy et al, 2019) (29) y otro en pacientes con AOS (TONES 3) (Schweitzer et al., 2019) (30) y dos ensayos de retirada, uno doble ciego de seis semanas en pacientes con AOS (TONES 4) (Strollo et al., 2019) (35) y un estudio abierto a largo plazo de 52 semanas (TONES 5) en pacientes con narcolepsia y AOS (Malhotra et al. 2020) (36).

TONES 2 (29)

Se trata de un ensayo clínico fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos y de 12 semanas de duración, que evaluó la eficacia de solriamfetol en pacientes adultos con narcolepsia (con o sin cataplexia). Para entrar en este

estudio, los pacientes debían tener una SDE (con una puntuación en la escala de somnolencia ESS mayor o igual a 10) y dificultad para mantener la vigilia (latencia media del sueño inferior a 25 minutos) documentada mediante la media de las primeras 4 pruebas del test de mantenimiento de la vigilia (MWT) de 40 minutos en la visita basal.

De 239 pacientes randomizados en este estudio, 236 recibieron al menos una dosis de solriamfetol y fueron evaluados en el análisis de seguridad. La población por intención de tratar (IT) consistió en un total de 231 pacientes; 1 paciente randomizado a placebo y 4 a solriamfetol de 150mg no tuvieron un análisis basal o un análisis posterior de eficacia en el MWT o ESS.

La aleatorización de los pacientes ocurrió de la siguiente forma: solriamfetol 75 mg (n=59), 150 mg (n=55) o 300 mg (n=59) (dos veces la dosis diaria máxima recomendada) o placebo (n=58) una vez al día. Las variables de eficacia fueron el cambio respecto del valor basal hasta la semana 12 en: la capacidad de mantener la vigilia determinada mediante la latencia media del sueño en el test MWT, la somnolencia diurna excesiva determinada mediante la escala ESS y la mejoría en el estado clínico global determinado mediante la escala de Impresión de Mejoría Global del Paciente (PGIc).

El porcentaje de abandonos fue más elevado en el grupo de solriamfetol 300mg (en un 27,1%, por falta de respuesta [10,2%, n = 6] y por efectos adversos en [8,5%, n = 5]), seguido del grupo de solriamfetol 75 mg (16,9%), placebo (10,3%), y solriamfetol 150 mg (7,3%). El abandono debido a falta de eficacia no se relacionó con la dosis.

Las características demográficas y clínicas fueron similares en todos los grupos. En general, la mayoría de los pacientes (64,4%) habían sido clasificados por el clínico como moderadamente enfermos y con una alteración para mantener la vigilia y con ESS según la latencia del sueño en el MWT basal de 7,5 (SD = 5,7) minutos y unas puntuaciones en la ESS de 17,2 (SD = 3,2), respectivamente. La mayoría de pacientes (90,7%) habían usado psicoestimulantes previamente; y un 25,8% y 34,7% habían usado oxibato de sodio y antidepresivos respectivamente. La cataplejía estaba presente de manera global en un 50,8% de los pacientes y con porcentaje similares de cataplejía en cada grupo de tratamiento.

En la semana 12, los pacientes aleatorizados al grupo de 150 mg mostraron mejorías estadísticamente significativas en MWT y ESS (variables co-principales) y en PGIc (variable secundaria clave) en comparación con placebo. Los pacientes aleatorizados a recibir 75 mg mostraron una mejoría estadísticamente significativa en ESS, pero no en MWT o PGIc. Estos efectos fueron dependientes de la dosis, y se observaron en la semana 1 y se mantuvieron durante todo el estudio. En general, a las mismas dosis, se observó una magnitud menor del efecto en los pacientes con niveles basales de somnolencia más intensos en relación con aquellos cuyos niveles basales de somnolencia eran menos intensos. En la semana 12, los pacientes aleatorizados a recibir 150 mg de solriamfetol demostraron mejorías sostenidas en la vigilia durante el día que fueron

estadísticamente significativas en comparación con placebo en cada una de las 5 pruebas del test MWT, que abarcaron aproximadamente 9 horas después de la administración. Se observaron mejorías dependientes de la dosis en la capacidad para realizar actividades cotidianas, determinada mediante el cuestionario de resultados funcionales del sueño, versión corta (FOSQ-10). Dosis superiores a 150 mg al día no confieren un aumento suficiente de la efectividad para compensar las reacciones adversas asociadas a la dosis. El sueño nocturno determinado mediante polisomnografía no se vio afectado por el uso de solriamfetol.

Un mayor porcentaje de pacientes tratados con solriamfetol alcanzaron puntuaciones ESS normales (≤ 10) (30,5-40,0% según dosis vs 15,5% en placebo) o mejoras clínicamente significativas (reducción ESS $\geq 25\%$) con respecto a placebo (44,1-47,3% según dosis vs 27,6% en placebo)(33).

Tabla 1. Resumen de los resultados de las variables co-principales y variable secundaria clave en la población por intención de tratar modificada del estudio TONES 2.

Objetivo	Solriamfetol, Diferencia del tratamiento frente placebo; mínimos cuadrados (95%CI)		
	300mg	150mg	75mg
MWT (min)	10.14(6.39, 13.90), p<0.0001	7.65 (3.99, 11.31), p<0.0001	2.62 (-1.04, 6.28), p=0.1595
ESE	-4.7 (-6.6, -2.9), p<0.0001	-3.8 (-5.6, -2.0), p<0.0001	-2.2 (-4.0, -0.3), p=0.0211
PGI cambio (%) ^a	45.1 (29.51, 60.67), p<0.0001	38.5 (21.86, 55.19), p<0.0001	28.1 (10.80, 45.48), p=0.0023 ^b

^aPatient Global Impression of Change

^bValor nominal p value, porque está por debajo del "hierarchial break"

TONES 3 y 4 (30,34)

El Estudio TONES 3 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos y de 12 semanas de duración, que evaluó la eficacia de solriamfetol en pacientes adultos con AOS. Las variables co-principales y secundarias clave en este estudio fueron idénticas a las del Estudio TONES 2.

El estudio TONES 4 fue un estudio de retirada aleatorizada, doble ciego, controlado con placebo y de 6 semanas de duración, que evaluó la eficacia de solriamfetol en pacientes adultos con AOS.

Las variables de eficacia en el periodo de retirada aleatorizada fueron el cambio desde el comienzo hasta el final del periodo de retirada aleatorizada en el test MWT y la escala ESS, y el empeoramiento del estado clínico global evaluado mediante la escala PGIc. Para entrar en ambos estudios, los pacientes debían tener somnolencia diurna excesiva (puntuación ≥ 10 en la escala ESS) y dificultad para mantener la vigilia (latencia media del sueño < 30 minutos documentada mediante la media de las primeras 4 pruebas del test MWT) en la visita basal. Los pacientes eran elegibles si: 1) utilizaban en la actualidad un

tratamiento principal para la AOS (con cualquier nivel de cumplimiento terapéutico); 2) habían utilizado previamente un tratamiento principal durante un mínimo de un mes con al menos un ajuste documentado del tratamiento; o 3) se habían sometido a una intervención quirúrgica con intención de tratar la obstrucción subyacente. Se alentaba a los pacientes a permanecer con su tratamiento principal actual para la AOS al mismo nivel de uso durante todo el estudio. Los pacientes eran excluidos únicamente en función de su uso del tratamiento principal si se habían negado a probar un tratamiento principal como CPAP, un dispositivo oral o una intervención quirúrgica para tratar la obstrucción subyacente.

En el TONES 3 los pacientes con AOS se caracterizaban por presentar alteración de la vigilia y SDE, determinadas por las puntuaciones basales en la latencia media del sueño en el test MWT y la escala ESS, respectivamente. Aproximadamente el 71 % de los pacientes cumplieron con el tratamiento (p. ej., ≥ 4 horas por noche en ≥ 70 % de las noches); las características demográficas y basales eran similares entre los pacientes independientemente del cumplimiento con el tratamiento principal para la AOS. En la visita basal, aproximadamente el 73 % de los pacientes utilizaban un tratamiento principal para la AOS; de estos pacientes, el 92 % utilizaba presión positiva en las vías respiratorias (CPAP).

Los pacientes fueron aleatorizados a recibir solriamfetol 37,5 mg, 75 mg, 150 mg o 300 mg o placebo una vez al día. En la semana 12, los pacientes aleatorizados a 37,5 mg de solriamfetol mostraron mejorías estadísticamente significativas según MWT y ESE, en comparación con placebo. Los pacientes aleatorizados a los grupos de 75 mg y 150 mg mostraron mejorías estadísticamente significativas en MWT y ESS, así como en la variable secundaria, PGIC, en comparación con placebo (Tabla 2). Los pacientes aleatorizados a 37,5 mg de solriamfetol mostraron mejorías estadísticamente significativas según MWT y ESS. Estos efectos se observaron en la semana 1, se mantuvieron durante todo el estudio y fueron dependientes de la dosis. En la semana 12, los pacientes aleatorizados a recibir 75 mg y 150 mg de solriamfetol demostraron mejorías sostenidas en la vigilia durante el día que fueron estadísticamente significativas en comparación con placebo en cada una de las 5 pruebas del test MWT, que abarcaron aproximadamente 9 horas después de la administración. Dosis superiores a 150 mg al día no confieren un aumento suficiente de la efectividad para compensar las reacciones adversas asociadas a la dosis.

Tabla 2. Resumen de los resultados de las variables co-principales y variable secundaria clave en la población por intención de tratar modificada del estudio TONES 3.

Objetivo	Diferencia del tratamiento frente placebo (95%CI), P value			
	Solriamfetol 300mg	150mg	75mg	37.5mg
MWT (min)	12.8 (10.0, 15.6), p<0.0001	10.7 (8.1, 13.4), p<0.0001	8.9 (5.6, 12.1), p<0.0001	4.5 (1.2, 7.9), p=0.0086
ESE	-4.7 (-5.9, -3.4), p<0.0001	-4.5 (-5.7, -3.2), p<0.0001	-1.7 (-3.2, -0.2), p=0.0233	-1.9 (-3.4, -0.3) P=0.0161
PGI cambio (%) ^a	39.6 (28.7, 50.4), p<0.0001	40.5 (29.8, 51.3), p<0.0001	23.3(8.6, 38.0), p=0.0035	6.2 (-9.7, 22.2), P=0.4447

En este estudio TONES 3 no se observaron cambios clínicamente significativos en el uso y adherencia por parte de los pacientes del tratamiento principal para la AOS durante el periodo del estudio de 12 semanas en ningún grupo de tratamiento. El cumplimiento terapéutico/incumplimiento terapéutico con el tratamiento principal para la AOS no sugirió evidencia de diferencias en la eficacia de solriamfetol (35).

Un mayor porcentaje de pacientes tratados con solriamfetol alcanzaron puntuaciones ESS normales (≤ 10) (51,8-55,5-70,7% según dosis vs 37,7% en placebo) o mejoras clínicamente significativas (reducción ESS ≥ 25 %) con respecto a placebo (50,0-55,2-81,9% según dosis vs 36,8% en placebo)(33).

En el TONES 4 los datos demográficos y las características basales de la enfermedad eran como en el estudio TONES 3. La dosis inicial fue de 75 mg una vez al día que se podía aumentar en intervalos no menores de cada 3 días, de acuerdo con la eficacia y la tolerabilidad, a 150 mg o 300 mg. Se podía asimismo reducir la dosis de los pacientes a 75 mg o a 150 mg. Los pacientes tratados con solriamfetol mejoraron, mientras que los pacientes tratados con placebo empeoraron (diferencia en la media MC de 11,2 minutos en MWT y -4,6 en ESS; ambos valores $p < 0,0001$) durante el periodo de retirada aleatorizada tras 4 semanas de tratamiento abierto. Menos pacientes tratados con solriamfetol notificaron un empeoramiento en la escala PGIC (diferencia porcentual de -30 %; $p = 0,0005$).

TONES 5 (36)

Este fue un estudio de seguridad y de mantenimiento de la eficacia a largo plazo, de hasta un año de tratamiento con solriamfetol, que incluía un periodo de retirada aleatorizada controlado con placebo de 2 semanas de duración, tras al menos 6 meses de tratamiento con solriamfetol, en pacientes adultos con narcolepsia o AOS que habían completado un ensayo anterior.

Las variables de eficacia en el periodo de retirada aleatorizada fueron el cambio desde el comienzo hasta el final del periodo de retirada aleatorizada en la escala ESS y el empeoramiento del estado clínico global evaluado mediante la escala PGIC. El inicio y el ajuste de la dosis fueron idénticos al TONES 4.

Los pacientes tratados con solriamfetol mejoraron, mientras que los pacientes tratados con placebo empeoraron (diferencia en la media MC de -3,7 con ESS; $p < 0,0001$) durante el periodo de retirada aleatorizada tras al menos 6

meses de tratamiento abierto, pasando a valores fuera del rango de normalidad, pero sin sobrepasar su puntuación ESS basal. Esto implica que no existió una hipersomnolia o somnolencia de rebote asociada a la retirada abrupta de solriamfetol (36) Menos pacientes tratados con solriamfetol notificaron un empeoramiento en la escala PGIC (diferencia porcentual de -36,2 %; $p < 0,0001$). Los pacientes tratados con solriamfetol presentaron mejoras en la somnolencia excesiva (reducción en ESS) que se mantuvieron constantes a lo largo de la duración del estudio(36).

Estos resultados demuestran el mantenimiento de la eficacia a largo plazo al continuar el tratamiento con solriamfetol y una reversión del beneficio del tratamiento al suspender el tratamiento.

Seguridad

Los datos clínicos de seguridad obtenidos se basan en los estudios clínicos comentados, donde un total de 1.605 sujetos han sido expuestos a solriamfetol, con una exposición de al menos 6 meses para 531 sujetos y de al menos 12 meses para 281 sujetos.

Las características basales en términos de edad, sexo, índice de masa corporal (IMC) y otras comorbilidades, se consideraron representativas de la población a estudio (pacientes con AOS y narcolepsia). Aparte de un IMC mayor en la subpoblación con AOS, una mayor proporción de estos sujetos recibían tratamiento concomitante con antihipertensivos, hipolipemiantes, antidiabéticos e insulina, comparado con el grupo de narcolepsia.

Aunque los pacientes con esquizofrenia o trastorno bipolar fueron excluidos de los estudios de fase III, alrededor de un 25% de sujetos incluidos en los estudios pivotaes y en el estudio a largo plazo, tenían depresión comórbida.

En los estudios de narcolepsia y AOS, los eventos adversos con mayor incidencia fueron los trastornos gastrointestinales, trastornos del sistema nervioso central, y trastornos psiquiátricos. La incidencia de estos eventos adversos fue más alta en el grupo de solriamfetol que en el de placebo en los estudios de 12 semanas.

En resumen, los eventos adversos (EA) más frecuentes ($\geq 5\%$), que también tuvieron una incidencia mayor en el grupo de solriamfetol que en el de placebo, fueron la cefalea, náuseas, disminución de apetito, ansiedad, nasofaringitis, diarrea, boca seca e insomnio. Desglósado en los cuatro niveles de dosis de solriamfetol examinados a lo largo de los ensayos de 12 semanas, hubo una clara relación dosis-respuesta para los EA (dolor de cabeza, disminución del apetito, ansiedad, diarrea, sequedad de boca), una tendencia hacia una mayor incidencia con el aumento de la dosis (náuseas, insomnio, mareos, sensación de nerviosismo, aumento de la frecuencia cardíaca) y no se percibió una relación dosis-respuesta en otros (nasofaringitis, palpitaciones, sinusitis, estreñimiento, artralgia, espasmos musculares).

Excepto por la cefalea, que fue más frecuente en pacientes con narcolepsia, el perfil de efectos adversos fue

comparable entre ambas poblaciones. La mayoría de estos EA fueron leves-moderados y ocurrieron durante las dos primeras semanas de iniciar el tratamiento en estudio y se resolvieron en la mayoría de los pacientes con una mediana de duración inferior a dos semanas(31).

Según la farmacología de solriamfetol, junto con la experiencia de estudios clínicos y las comorbilidades de la población diana (especialmente AOS), los eventos cardiovasculares (CV) se identificaron como EA de especial interés.

Se registraron eventos CV graves en un sujeto en tratamiento con solriamfetol (0,17%; dolor torácico no cardíaco en un sujeto con narcolepsia), comparado con ningún EA grave en el grupo placebo. Los eventos CV que obligaron a interrumpir el tratamiento ocurrieron en el 1,2% (7/573) de los sujetos tratados con solriamfetol (todos con AOS excepto un sujeto con narcolepsia que tuvo palpitaciones), comparado con ningún evento de este tipo en el grupo placebo. Los 7 eventos CV que causaron la interrupción fueron: molestias torácicas (3 eventos), dolor torácico no cardíaco (2 eventos) y palpitaciones (2 eventos).

En cuanto a EA relacionados positivamente como CV, 3/573 (0,5%) sujetos tratados con solriamfetol presentaron eventos CV [1 enfermedad coronaria (no relacionada con el tratamiento), 1 aumento de la presión arterial, 1 hipertensión], comparado con ningún evento de este tipo en el grupo placebo. Todos los eventos relacionados como CV, ocurrieron en sujetos con AOS y a dosis altas (150 y 300mg, esta última dosis no aprobada en ficha técnica).

En el estudio a largo plazo, en la población con AOS, la aparición de hipertensión y el aumento de la presión arterial fueron reportados con una incidencia del 5,3% (22/417). Está por lo tanto contraindicado el uso en pacientes con enfermedad CV inestable, arritmias cardíacas graves y otros problemas cardíacos graves y se requiere precaución en pacientes con factores de riesgo CV, sobre todo en pacientes con AOS (31).

En población con insuficiencia renal, se deberán valorar ajustes en la dosificación. No se recomienda el uso de solriamfetol en pacientes con enfermedad renal terminal.

En personas de edad avanzada (mayores de 65 años) se recomienda la dosis diaria habitual, salvo en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave en los que requiere ajuste de dosis.

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de genotoxicidad y de fertilidad en machos y hembras. Sin embargo, no hay datos en población pediátrica, mujeres embarazadas, y mujeres en periodo de lactancia. Se hará un seguimiento estrecho de estas poblaciones en la farmacovigilancia post-autorización.

DISCUSIÓN

Solriamfetol (Sunosi®) ha sido recientemente aprobado como tratamiento sintomático de la SDE en pacientes con AOS cuya SDE no ha sido tratada satisfactoriamente con un tratamiento principal para la AOS, como la CPAP, y para la SDE de pacientes con narcolepsia.

En lo que respecta al tratamiento del AOS, hay que recordar que el tratamiento con solriamfetol (al igual que pitolisant), no constituye un tratamiento directo de esta patología, sino que únicamente está orientado al tratamiento sintomático de uno de sus síntomas, como es la SDE, por lo que en ningún caso supone una alternativa terapéutica a los tratamientos de primera línea de esta enfermedad (33). Por todo ello, a la hora de prescribir un fármaco para esta indicación, además de tener en cuenta la dificultad en el diagnóstico de la SDE residual en pacientes con AOS, se debe tener en cuenta que no existe un umbral mínimo establecido a partir del cual la SDE se considere clínicamente relevante y, por ende, esté indicado el tratamiento(38). Por otro lado, es necesario descartar otras causas frecuentes de somnolencia como son la depresión, horarios irregulares, sueño insuficiente o incluso una narcolepsia.

En los estudios clínicos realizados con solriamfetol, los objetivos y parámetros empleados para valorar la respuesta al tratamiento se basan en escalas y cuestionarios de impresión subjetiva, como la ESS, y de manera más objetiva con la prueba de Mantenimiento de la Vigilia (MWT).

Los resultados de eficacia del tratamiento con solriamfetol, obtenidos de los estudios pivotaes en sujetos con narcolepsia y AOS, han mostrado diferencias estadísticamente significativas en las variables co-principales de los estudios frente a placebo. En los estudios TONES 2 y 3 se objetivó una superioridad clínicamente relevante en la escala ESS a partir de solriamfetol 150mg, especialmente en el TONES 3, donde todo el IC95% del resultado supera el criterio de relevancia clínica.

Estos datos apoyarían el uso de solriamfetol para mejorar el estado de vigilia reduciendo la SDE en AOS y, con menor certidumbre sobre su valor clínico real, en narcolepsia.

La dosis de 300mg presentó un perfil beneficio riesgo desfavorables, por lo que, la dosis máxima recomendada es de 150mg como única dosis por la mañana

No existen estudios que proporcionen una comparación directa de eficacia de solriamfetol frente a otros estimulantes o promotores de la vigilia en pacientes con narcolepsia o AOS con la misma indicación autorizada (por ejemplo, pitolisant).

Por lo tanto, hay que tener precaución en interpretación de resultados, pero cuando se comparan los datos de solriamfetol con los estudios realizados con modafinilo o pitolisant en pacientes con AOS (39) se observó que el solriamfetol a la dosis de 150mg, sí alcanzó una diferencia clínicamente significativa frente a placebo en la puntuación de la escala ESS [-4,5 (-5,7, -3,2)] (40).

En cuanto a los pacientes con narcolepsia, se han estimado estas mismas escalas con pitolisant (20,41). En la ESS la diferencia media respecto a los datos basales fue de -3,1 en el grupo de pitolisant comparado con placebo en el Harmony 1, mientras que en Harmony Ibis, las diferencias medias fueron de -2,2. Por otra parte, no se confirmó la no inferioridad de pitolisant frente a modafinilo, ya que la diferencia media entre ambos tratamientos (-2,75 puntos) con un intervalo de confianza al 95% [-4,48; -1,02] incluía el valor definido como margen de no inferioridad (2 puntos). Estos resultados, que en sentido estricto no constituyen una comparación directa o indirecta, podrían sugerir que el solriamfetol es más eficaz en la reducción de la somnolencia comparado con pitolisant, particularmente a altas dosis (150mg) (20). En cualquier caso, esta hipótesis debe ser confirmada en los correspondientes estudios diseñados a tal efecto y por tanto no se pueden sacar conclusiones respecto a eficacia, perfil de seguridad o efectos secundarios en comparación con otros fármacos

En el tratamiento de pacientes adultos con narcolepsia cuyo principal síntoma es la somnolencia excesiva, se debería valorar inicialmente el uso de modafinilo como fármaco de primera línea, y como alternativas pitolisant o solriamfetol en función de las comorbilidades del paciente. En el caso de pacientes adultos con somnolencia excesiva y cataplejía significativa, el oxibato sódico sería la primera opción, considerándose pitolisant una alternativa en cataplejía moderada según la sintomatología y las comorbilidades del paciente (42).

En cuanto al perfil del solriamfetol, los efectos adversos son similares a los de pitolisant, siendo su principal ventaja el metabolismo renal con mejor perfil de posibles interacciones farmacológicas (43), pero con un peor perfil cardiovascular, estando contraindicado en pacientes que hayan sufrido un infarto de miocardio en el último año, angina inestable, HTA no controlada o arritmias cardíacas graves u otros problemas cardíacos graves (31). De cualquier modo, Pitolisant requiere precaución en pacientes con enfermedad cardíaca por la posible prolongación del intervalo QT o alteraciones de la repolarización cardíaca.

Se ha evaluado solriamfetol en un estudio del potencial de abuso en humanos (44). Los resultados de este estudio clínico demostraron que las puntuaciones en cuanto al efecto placentero del medicamento fueron más altas con solriamfetol que con placebo, pero en general fueron similares o más bajas que con fentermina (un estimulante débil). Se debe tener precaución al tratar a pacientes con antecedentes de abuso de estimulantes (p. ej., metilfenidato, anfetamina) o alcohol, y se debe supervisar a estos pacientes por si presentan signos de uso indebido o abuso de solriamfetol.

Aunque los efectos adversos de solriamfetol en el sistema cardiovascular parecen leves y poco frecuentes, se recomienda también el seguimiento estrecho de estos pacientes, en particular de la presión arterial.

En los ensayos clínicos controlados con placebo de 12 semanas de duración, 11 de los 396 pacientes (3 %) que recibieron solriamfetol suspendieron el tratamiento debido

a un EA, en comparación con 1 de los 226 pacientes (<1 %) que recibieron placebo. Los EA que dieron lugar a la suspensión del tratamiento y que se produjeron en más de un paciente tratado con solriamfetol y con una frecuencia mayor que con placebo fueron ansiedad, palpitaciones e inquietud; todas ocurrieron con una frecuencia inferior al 1 %.

CONCLUSIÓN

El solriamfetol es un inhibidor selectivo de la recaptación de dopamina y noradrenalina, que se ha estudiado para el tratamiento de la SDE en adultos con narcolepsia o AOS.

Los estudios TONES 2, TONES 4 y, especialmente, los TONES 3 y 5, han demostrado eficacia a corto y largo plazo en la disminución de la somnolencia, promoviendo la vigilia y mejorando la calidad de vida de manera global (según el cambio en la escala de mejoría global del paciente) en aquellos pacientes con SDE con AOS o narcolepsia. El estudio de extensión TONES 5 ha aportado información adicional a largo plazo del uso de solriamfetol, si bien el diseño fue abierto y con fase comparativa frente a placebo de solo 2 semanas.

El solriamfetol tiene un buen perfil de seguridad y un perfil de interacciones aceptables excepto con el uso concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o en los 14 días posteriores a la suspensión del IMAO, que está contraindicado.

-SDE asociado a Narcolepsia:

El solriamfetol es un fármaco que se ha estudiado para el tratamiento de la SDE en adultos con narcolepsia. Igual que ocurre con el resto de tratamientos disponibles para la SDE, es una terapia sintomática, actuando sobre la somnolencia diurna excesiva y no está indicado para tratar otros síntomas que acompañan a la narcolepsia (p.ej. la cataplejía).

No se dispone de comparaciones directas ni indirectas ajustadas entre solriamfetol y las alternativas empleadas para tratar la somnolencia excesiva en pacientes con narcolepsia, que actualmente se basa en el tratamiento con fármacos estimulantes como modafinilo y metilfenidato (uso fuera de indicación), no pudiéndose establecer la superioridad de uno frente a otro. El solriamfetol podría considerarse como una alternativa terapéutica más, en pacientes con SDE secundaria a NT-1 con cataplejía leve y NT-2, a los fármacos estimulantes comentados. Su elección se realizará atendiendo tanto a la sintomatología y a las comorbilidades de cada paciente como al perfil de seguridad.

El tratamiento con solriamfetol debe ser iniciado por un médico con experiencia en el manejo de trastornos del sueño.

-SDE asociada a AOS:

El solriamfetol en pacientes con AOS (TONES 3) ha demostrado una reducción estadísticamente significativa frente a placebo de la puntuación de la escala de somnolencia de Epworth y en la prueba de Mantenimiento de la Vigilia (MWT). No se disponen de comparaciones directas con modafinilo (uso fuera de indicación), pitolisant u otros tratamientos estimulantes utilizados en este contexto, por lo que no se puede establecer la superioridad de uno frente a otro pero mientras que pitolisant no ha demostrado alcanzar relevancia clínica, solriamfetol sí lo ha hecho. Se recomienda prescribir solriamfetol atendiendo al perfil de seguridad y comorbilidades de cada paciente.

Se debería considerar inicialmente el uso de solriamfetol en el tratamiento de la SDE persistente en pacientes con AOS cuya SDE no ha sido satisfactoriamente tratada con una terapia de primera línea incluida la CPAP. Aunque en pacientes en los que solriamfetol esté contraindicado o no pueda administrarse, pitolisant podría ser una opción de tratamiento.

Dada la mayor incidencia de enfermedad cardiovascular como la hipertensión o la enfermedad arteriosclerótica coronaria, sobre todo en AOS graves, se requiere monitorización de dichos factores de riesgo cardiovascular. Por otro lado, estaría contraindicado el uso de solriamfetol en aquellos pacientes con enfermedad CV inestable, arritmias cardíacas graves y otros problemas cardíacos graves. Se recomienda además seguimiento estrecho, al menos durante el primer año tras la retirada de la CPAP, de los efectos adversos relacionados con el sistema cardiovascular en aquellos pacientes que no presentaran dichas comorbilidades previamente.

El tratamiento con solriamfetol debe ser iniciado por un médico con experiencia en el manejo de trastornos del sueño. La dosis máxima recomendada es de 150 mg como única dosis por la mañana y se recomienda iniciar con la dosis más baja eficaz en ambas patologías.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para el medicamento **SUNOSI®** (solriamfetol) para mejorar la vigilia y reducir la somnolencia diurna excesiva (SDE) en pacientes adultos con narcolepsia **restringiendo su financiación** a pacientes con narcolepsia sin cataplejía solo en caso de fracaso, intolerancia o contraindicación a las alternativas terapéuticas actualmente disponibles.*

*Así mismo, se ha emitido resolución de no financiación para la indicación de **SUNOSI®** (solriamfetol) para mejorar la vigilia y reducir la somnolencia diurna excesiva en pacientes adultos con apnea obstructiva del sueño (AOS) cuya SDE (somnolencia diurna excesiva) no ha sido tratada satisfactoriamente con un tratamiento principal*

para la AOS, como la presión respiratoria positiva continua en la vía aérea (CPAP, por sus siglas en inglés).

REFERENCIAS

1. Foldvary-Schaefer NR, Waters TE. Sleep-Disordered Breathing. CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology. 2017;23(4, SleepNeurology):1093–116.
2. Raggi A, Plazzi G, Ferri R. Health-related quality of life in patients with narcolepsy: A review of the literature. Journal of Nervous and Mental Disease. 2019;207(2):84–99.
3. Waldman LT, Parthasarathy S, Villa KF, Bron M, Bujanover S, Brod M. Understanding the burden of illness of excessive daytime sleepiness associated with obstructive sleep apnea: A qualitative study. Health and Quality of Life Outcomes. 2020;18(1):1–14.
4. Stepnowsky C, Sarmiento KF, Bujanover S, Villa KF, Li VW, Flores NM. Comorbidities, health-related quality of life, and work productivity among people with obstructive sleep apnea with excessive sleepiness: Findings from the 2016 us national health and wellness survey. Journal of Clinical Sleep Medicine. 2019;15(2):235–43.
5. Garbarino S, Guglielmi O, Sanna A, Mancardi GL, Magnavita N. Risk of occupational accidents in workers with obstructive sleep apnea: Systematic review and meta-Analysis. Sleep. 2016;39(6):1211–8.
6. McCall CA, Watson NF. Sleepiness and Driving: Benefits of Treatment. Sleep Medicine Clinics. 2019;14(4):469–78.
7. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition highlights and modifications. Chest. 2014;146(5):1387–94.
8. Ohayon MM, Priest RG, Zulley J, Smirne S, Paiva T. Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the European general population. Neurology. 2002;58(12):1826–33.
9. Tió E, Gaig C, Giner-Soriano M, Romero O, Jurado MJ, Sansa G, et al. The prevalence of narcolepsy in Catalunya (Spain). Journal of Sleep Research. 2018;27(5).
10. Dauvilliers Y, Montplaisir J, Molinari N, Carlander B, Ondze B, Besset A, et al. Age at onset of narcolepsy in two large populations of patients in France and Quebec. Neurology. 2001;57(11):2029–33.
11. Scammell TE. Narcolepsy. Champion EW, editor. New England Journal of Medicine. 2015 Dec 31;373(27):2654–62.
12. Bassetti CLA, Adamantidis A, Burdakov D, Han F, Gay S, Kallweit U, et al. Narcolepsy — clinical spectrum, aetiopathophysiology, diagnosis and treatment. Nature Reviews Neurology. 2019;15(9):519–39.
13. Roth T. Treating Excessive Daytime Sleepiness in Patients With Narcolepsy. Vol. 81, The Journal of clinical psychiatry. NLM (Medline); 2020.
14. Block AJ, Boysen PG, Wyne JW H LA. Block1979. New England Journal of Medicine. 1979;300(10):513–7.
15. Kirsch DB. Obstructive Sleep Apnea. Continuum (Minneapolis, Minn.). 2020;26(4):908–28.
16. Guilleminault C, Philip P. Tiredness and Somnolence Despite Initial Treatment of Obstructive Sleep Apnea Syndrome (What to Do When an OSAS Patient Stays Hypersomnolent Despite Treatment). 1996.
17. Rotenberg BW, Murariu D, Pang KP. Trends in CPAP adherence over twenty years of data collection: A flattened curve. Journal of Otolaryngology - Head and Neck Surgery. 2016;45(1):1–9.
18. Pepin JL, Viot-Blanc V, Escourrou P, Racineux JL, Sapene M, Levy P, et al. Prevalence of residual excessive sleepiness in CPAP-treated sleep apnoea patients: the French multicentre study. European Respiratory Journal. 2009 May 1;33(5):1062–7.
19. Gasca M, Tamisier R, Launois SH, Sapene M, Martin F, Stach B, et al. Residual sleepiness in sleep apnea patients treated by continuous positive airway pressure. Journal of Sleep Research. 2013 Aug;22(4):389–97.
20. Abad VC. Profile of Solriamfetol in the Management of Excessive Daytime Sleepiness Associated with Narcolepsy or Obstructive Sleep Apnea: Focus on Patient Selection and Perspectives. 2021;75–91.
21. Barateau L, Lopez R, Dauvilliers Y. Treatment Options for Narcolepsy. CNS Drugs. 2016 May 7;30(5):369–79.
22. Comparing Treatment Effect Measurements in Narcolepsy: The Sustained Attention to Response Task, Epworth Sleepiness Scale and Maintenance of Wakefulness Test. Sleep. 2015 Jul 1;38(7):1051–8.
23. MW J. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard. J Sleep Res. 2000;9(1):5–11.
24. Reichmann H, Lees A, Rocha JF, Magalhães D, Soares-da-Silva P. Effectiveness and safety of opicapone in Parkinson's disease patients with motor fluctuations: the OPTIPARK open-label study. Translational Neurodegeneration. 2020 Dec 4;9(1):9.
25. Högl B, Saletu M, Brandauer E, Glatzl S, Frauscher B, Seppi K, Ulmer H, Wenning G PW. Modafinil for the treatment of daytime sleepiness in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, crossover, placebo-controlled polygraphic trial. Sleep. 2002;25(8):905–9.
26. Dauvilliers Y, Bassetti C, Lammers GJ, Arnulf I, Mayer G, Rodenbeck A, et al. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. The Lancet Neurology. 2013 Nov 1;12(11):1068–75.

27. Scrima L, Emsellem HA, Becker PM, Ruoff C, Lankford A, Bream G, et al. Identifying clinically important difference on the Epworth Sleepiness Scale: results from a narcolepsy clinical trial of JZP-110. *Sleep Medicine*. 2017 Oct;38:108–12.
28. Lammers GJ BRSP et al. Thresholds for clinically meaningful changes on the Epworth Sleepiness Scale and Maintenance of Wakefulness Test sleep latency. . Abstract presented at: Biennial World Sleep Congress; September 20–25, 2019; Vancouver, British Columbia, Canada.
29. Thorpy MJ, Shapiro C, Mayer G, Corsier BC, Emsellem H, Plazzi G, et al. A randomized study of solriamfetol for excessive sleepiness in narcolepsy. *Annals of Neurology* [Internet]. 2019 Mar;85(3):359–70. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.25423>
30. Schweitzer PK, Rosenberg R, Zammit GK, Gotfried M, Chen D, Carter LP, et al. Solriamfetol for excessive sleepiness in obstructive sleep apnea (TONES 3): A randomized controlled trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019;199(11):1421–31.
31. No P. Sunosi® assessment report. Agencia Europea de Medicamentos [Internet]. 2019;31(November). Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sunosi-epar-public-assessment-report_en.pdf
32. CHMP. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report. [cited 2021 Jul 14]; Available from: www.ema.europa.eu/contact
33. Rosenberg R, Baladi M, Bron M. Clinically relevant effects of solriamfetol on excessive daytime sleepiness: a posthoc analysis of the magnitude of change in clinical trials in adults with narcolepsy or obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2021;17(4):711–7.
34. Strollo PJ, Hedner J, Collop N, Lorch DG, Chen D, Carter LP, et al. Solriamfetol for the Treatment of Excessive Sleepiness in OSA: A Placebo-Controlled Randomized Withdrawal Study. *Chest*. 2019;155(2):364–74.
35. Schweitzer PK, Mayer G, Rosenberg R, Malhotra A, Zammit GK, Gotfried M, et al. Randomized Controlled Trial of Solriamfetol for Excessive Daytime Sleepiness in OSA: An Analysis of Subgroups Adherent or Nonadherent to OSA Treatment. In: *Chest*. Elsevier Inc.; 2021. p. 307–18.
36. Malhotra A, Shapiro C, Pepin JL, Hedner J, Ahmed M, Foldvary-Schaefer N, et al. Long-term study of the safety and maintenance of efficacy of solriamfetol (JZP-110) in the treatment of excessive sleepiness in participants with narcolepsy or obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2020 Feb 1;43(2).
37. Timothy I Morgenthaler 1, Sheldon Kapen, Teofilo Lee-Chiong, Cathy Alessi, Brian Boehlecke, Terry Brown, Jack Coleman, Leah Friedman, Vishesh Kapur, Judith Owens, Jeffrey Pancer TS. Practice parameters for the medical therapy of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2006;29(8):1031–5.
38. Lawrence J Epstein 1, David Kristo, Patrick J Strollo Jr, Norman Friedman, Atul Malhotra, Susheel P Patil, Kannan Ramar, Robert Rogers, Richard J Schwab, Edward M Weaver MDW. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *Journal of Clinical Sleep Medicine* [Internet]. 2009;5(3):263–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19960649/>
39. [Http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) P assessment report for O (Pitolisant) disponible: No Title.
40. Schweitzer PK, Rosenberg R, Zammit GK, Gotfried M, Chen D, Carter LP, et al. Solriamfetol for excessive sleepiness in obstructive sleep apnea (TONES 3): A randomized controlled trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019;199(11):1421–31.
41. de Biase S, Pellitteri G, Gigli GL, Valente M. Evaluating pitolisant as a narcolepsy treatment option. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2021;22(2):155–62.
42. Bassetti CLA, Kallweit U, Vignatelli L, Plazzi G, Lecendreux M, Balain E, et al. European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children. *Journal of Sleep Research*. 2021;30(6):1–17.
43. Javaheri S, Javaheri S. Update on Persistent Excessive Daytime Sleepiness in OSA. *Chest*. 2020;158(2):776–86.
44. Carter LP, Henningfield JE, Wang YG, Lu Y, Kelsh D, Vince B, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study to evaluate the human abuse liability of solriamfetol, a selective dopamine and norepinephrine reuptake inhibitor. *Journal of Psychopharmacology*. 2018;32(12):1351–61.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Ángela Milán Tomás. Neuróloga especialista en Medicina del Sueño.

Nodos de la red REvalMed: Nodo Sistema Nervioso Central.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Alianza General de Pacientes, el Foro Español de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.

ANEXO

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares en el tratamiento de EDS en pacientes con AOS o con narcolepsia

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES				
Nombre	Modafinilo	Wakix® (Pitolisant)	Ozawade® (Pitolisant)	Sunosi® (Solriamfetol)
Presentación	Cápsulas de 100 mg	Comprimidos recubiertos de 4,5 y 18 mg	Comprimidos recubiertos de 4,5 y 18 mg	Comprimidos recubiertos de 75 y 150 mg
Posología	Dosis mínima efectiva entre 200 o 400 mg al día, repartidos en dos tomas (una por la mañana y otra al mediodía), o en una sola toma al despertar.	Dosis mínima efectiva entre 9 mg y 36 mg al día, en dosis única durante el desayuno.	Dosis mínima efectiva entre 4,5mg y 18 mg al día, en dosis única durante el desayuno.	Dosis mínima efectiva entre 37,5mg y 150 mg al día, en dosis única, al despertar.
Indicación aprobada en FT	SDE en narcolepsia con o sin cataplejía	SDE en narcolepsia	SDE en AOS	SDE en narcolepsia AOS
Efectos adversos	Más frecuentes: Cefalea, náuseas, ansiedad, insomnio y mareo	Más frecuentes: cefalea, insomnio, náuseas, dolor abdominal, ansiedad y depresión.	Más frecuentes: cefalea, insomnio, náuseas, dolor abdominal, ansiedad y depresión.	Más frecuentes: cefalea, náuseas y pérdida de apetito.
Conveniencia	Riesgo de interacciones farmacológicas: fármacos inductores del CYP2D6. Requiere ajuste de dosis en insuficiencia hepática grave.	Riesgo de interacciones farmacológicas: fármacos que prolonguen el QT o que inhiban el CYP3A4 y/o el CYP2D6. Contraindicado en lactancia y en insuficiencia hepática. Precaución en epilepsia y antecedentes psiquiátricos (como ansiedad grave o depresión grave con riesgo de ideación suicida). No administrar con anticonceptivos, antihistamínicos H1 o antidepresivos tricíclicos.	Riesgo de interacciones farmacológicas: fármacos que prolonguen el QT o que inhiban el CYP3A4 y/o el CYP2D6. Contraindicado en lactancia y en insuficiencia hepática. Precaución en epilepsia y antecedentes psiquiátricos (como ansiedad grave o depresión grave con riesgo de ideación suicida). No administrar con anticonceptivos, antihistamínicos H1 o antidepresivos tricíclicos.	No debe administrarse con IMAO. Contraindicado en enfermedad renal terminal. Requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal moderada a severa. No se debe administrar a pacientes con antecedentes cardiovasculares severos (infarto de miocardio en el último año, angina inestable, arritmia severa o hipertensión no controlada).
EAs: efectos adversos				