

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sunosi 75 mg filmomhulde tabletten
Sunosi 150 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Sunosi 75 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat solriamfetolhydrochloride, overeenkomend met 75 mg solriamfetol.

Sunosi 150 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat solriamfetolhydrochloride, overeenkomend met 150 mg solriamfetol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Sunosi 75 mg filmomhulde tabletten

Gele tot donkergele, ovale tablet van 7,6 mm x 4,4 mm met '75' gegraveerd aan de ene zijde en een breukstreep aan de andere zijde.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Sunosi 150 mg filmomhulde tabletten

Gele, ovale tablet van 9,5 mm x 5,6 mm met '150' gegraveerd aan één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Sunosi is geïndiceerd om de mate van het wakker-zijn te verbeteren en overmatige slaperigheid overdag te verminderen bij volwassen patiënten met narcolepsie (met of zonder kataplexie).

Sunosi is geïndiceerd om de mate van het wakker-zijn te verbeteren en overmatige slaperigheid overdag (*excessive daytime sleepiness*, EDS) te verminderen bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) wiens EDS onvoldoende behandeld kon worden met primaire OSA-behandeling, zoals continue positiedrukbeademing (*continuous positive airway pressure*, CPAP).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden ingesteld door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die ervaren is in de behandeling van narcolepsie of OSA.

Sunosi is geen behandeling voor de onderliggende luchtwegobstructie bij patiënten met OSA. De primaire behandeling voor OSA dient bij deze patiënten te worden voortgezet.

De bloeddruk en hartslag dienen te worden gemeten vóór aanvang van de behandeling met solriamfetol en dienen tijdens de behandeling periodiek te worden gecontroleerd, in het bijzonder nadat de dosis is verhoogd. Reeds bestaande hypertensie dient vóór aanvang van de behandeling met solriamfetol onder controle te worden gebracht en voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met een hoger risico op ernstige, ongewenste cardiovasculaire voorvallen (*Major Adverse Cardiovascular Event*, MACE), vooral patiënten met reeds bestaande hypertensie, patiënten die bekend zijn met cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoeningen en oudere patiënten.

De noodzaak van voortzetten van de behandeling met solriamfetol moet periodiek beoordeeld worden. Wanneer een patiënt verhoging van bloeddruk of hartslag ervaart die niet kan worden behandeld met een verlaging van de dosis solriamfetol of een andere, geschikte medische interventie, dient stopzetting van de behandeling met solriamfetol te worden overwogen. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van andere geneesmiddelen die de bloeddruk en hartslag verhogen (zie rubriek 4.5).

Dosering

Narcolepsie

De aanbevolen startdosis is 75 mg eenmaal daags bij het ontwaken. Indien klinisch aangewezen, kan bij patiënten met een ernstigere mate van slaperigheid een startdosis van 150 mg overwogen worden. Afhankelijk van de klinische respons kan de dosis getitreerd worden naar een hoger niveau door de dosis te verdubbelen met intervallen van ten minste 3 dagen, met een aanbevolen maximale dagelijkse dosis van 150 mg eenmaal daags.

OSA

De aanbevolen startdosis is 37,5 mg eenmaal daags bij het ontwaken. Afhankelijk van de klinische respons kan de dosis getitreerd worden naar een hoger niveau door de dosis te verdubbelen met intervallen van ten minste 3 dagen, met een aanbevolen maximale dagelijkse dosis van 150 mg eenmaal daags.

Sunosi kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

De inname van Sunosi minder dan 9 uur vóór het slapengaan dient te worden vermeden, aangezien dit de nachtelijke slaap kan beïnvloeden.

Langdurig gebruik

De noodzaak van voortzetten van de behandeling en de geschikte dosis dienen periodiek te worden beoordeeld tijdens langdurige behandeling bij patiënten die solriamfetol krijgen voorgeschreven.

Speciale populaties

Ouderen (> 65 jaar)

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar voor oudere patiënten. Bij deze populatie dient te worden overwogen om lagere doses te gebruiken en zorgvuldige controle toe te passen (zie rubriek 4.4). Solriamfetol wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden en aangezien oudere patiënten een grotere kans op een verminderde nierfunctie hebben, kan het bij deze patiënten nodig zijn om de dosering aan te passen op basis van hun creatinineklaring.

Nierfunctiestoornis

Milde nierfunctiestoornis (creatinineklaring van 60 - 89 ml/min): Er is geen dosisaanpassing vereist.

Matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring van 30 - 59 ml/min): De aanbevolen startdosis is 37,5 mg eenmaal daags. De dosis kan na 5 dagen verhoogd worden tot maximaal 75 mg eenmaal daags.

Ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring van 15 - 29 ml/min): De aanbevolen dosis is 37,5 mg eenmaal daags.

Nierziekte in het eindstadium (*end-stage renal disease*, ESRD) (creatinineklaring < 15 ml/min): Solriamfetol wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met nierziekte in het eindstadium.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Sunosi bij kinderen en adolescenten (< 18 jaar) zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Sunosi is voor oraal gebruik.

Toediening van een dosis van 37,5 mg kan worden bereikt door een tablet van 75 mg te halveren met behulp van de breukstreep.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Myocardinfarct in het afgelopen jaar, instabiele angina pectoris, ongecontroleerde hypertensie, ernstige hartritmestoornissen en andere ernstige hartproblemen.
- Gelijktijdig gebruik van mono-amino-oxidase-remmers (MAO-remmers) of binnen 14 dagen na stopzetting van een behandeling met MAO-remmers (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Psychiatrische symptomen

Solriamfetol is niet beoordeeld bij patiënten met een voorgeschiedenis van of gelijktijdige psychose of bipolaire stoornis. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van deze patiënten vanwege psychiatrische bijwerkingen die de symptomen (bijv. manische episoden) van reeds bestaande psychische stoornissen zouden kunnen verergeren.

Patiënten die behandeld worden met solriamfetol dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op bijwerkingen zoals angst, slapeloosheid en prikkelbaarheid. Deze bijwerkingen zijn vaak waargenomen bij het opstarten van de behandeling, maar verdwenen doorgaans bij voortzetting van de behandeling. Als deze symptomen blijven aanhouden of verergeren, dient een verlaging van de dosis of stopzetting van de behandeling te worden overwogen.

Bloeddruk en hartslag

Analyses van gegevens afkomstig van klinisch onderzoek hebben aangetoond dat de behandeling met solriamfetol de systolische bloeddruk, diastolische bloeddruk en hartslag op een dosisafhankelijke wijze verhoogt.

Uit epidemiologische gegevens blijkt dat chronische verhogingen van de bloeddruk het risico op MACE, waaronder beroerte, hartaanval en cardiovasculair overlijden, verhogen. De mate van de verhoging van het absolute risico hangt af van de bloeddrukverhoging en het onderliggende risico op MACE bij de behandelde populatie. Veel patiënten met narcolepsie en OSA hebben meerdere risicofactoren voor MACE, waaronder hypertensie, diabetes, hyperlipidemie en een hoge 'body mass'-index (BMI).

Het gebruik is gecontra-indiceerd bij patiënten met een instabiele cardiovasculaire aandoening, ernstige hartritmestoornissen en andere ernstige hartproblemen (zie rubriek 4.3).

Patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis kunnen een hoger risico lopen op verhogingen van de bloeddruk of hartslag wegens de verlengde halfwaardetijd van solriamfetol.

Misbruik

Sunosi is onderzocht in een onderzoek naar mogelijk misbruik bij de mens en vertoonde een lage kans op misbruik. Resultaten van dit klinisch onderzoek hebben aangetoond dat solriamfetol *Drug Liking*-scores opleverde die hoger waren dan voor placebo, maar over het geheel genomen vergelijkbaar met of lager waren dan voor fentermine (een zwak stimulant). Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met een voorgeschiedenis van misbruik van stimulantia (bijv. methylfenidaat, amfetamine) of alcohol, en deze patiënten dienen gecontroleerd te worden op tekenen van verkeerd gebruik of misbruik van solriamfetol.

Geslotenkamerhoekglaucoom

Bij patiënten die solriamfetol gebruiken, kan mydriase optreden. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een verhoogde oogdruk of risico op geslotenkamerhoekglaucoom.

Vrouwen die zwanger kunnen worden of hun partner

Vrouwen die zwanger kunnen worden of hun mannelijke partner moeten tijdens het gebruik van solriamfetol een effectieve anticonceptiemethode gebruiken (zie rubriek 4.6).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd (zie rubriek 5.2).

Solriamfetol mag niet gelijktijdig worden toegediend met MAO-remmers of binnen 14 dagen na stopzetting van een behandeling met MAO-remmers, omdat dit het risico op een hypertensieve reactie kan verhogen (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de bloeddruk en hartslag verhogen, dient met voorzichtigheid te gebeuren (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die de dopamineconcentratie verhogen of die een directe binding aangaan met dopaminereceptoren kunnen leiden tot farmacodynamische interacties met solriamfetol. Gelijktijdig gebruik van dergelijke geneesmiddelen dient met voorzichtigheid te gebeuren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van solriamfetol bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Sunosi wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of solriamfetol in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit dieronderzoek blijkt dat solriamfetol in melk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Sunosi moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

De effecten van solriamfetol bij de mens zijn niet bekend. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Een geringe invloed op de rijvaardigheid is te verwachten bij patiënten die stabiele doses solriamfetol krijgen. Duizeligheid en stoornis in aandacht kunnen voorkomen na toediening van solriamfetol (zie rubriek 4.8).

Patiënten met een abnormale mate van slaperigheid die solriamfetol gebruiken, dienen ingelicht te worden over het feit dat hun mate van het wakker-zijn mogelijk niet zal normaliseren. Patiënten met overmatige slaperigheid overdag, waaronder diegenen die solriamfetol gebruiken, dienen regelmatig te worden herbeoordeeld op hun mate van slaperigheid en, indien nodig, te worden geadviseerd om het besturen van voertuigen of andere mogelijk gevaarlijke activiteiten te vermijden, in het bijzonder bij aanvang van de behandeling of wanneer de dosis wordt gewijzigd.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerkingen waren hoofdpijn (11,1%), misselijkheid (6,6%) en verminderde eetlust (6,8%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De frequentie van bijwerkingen wordt gedefinieerd met behulp van de volgende frequentieclassificatie volgens MedDRA: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100, < 1/10$); soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust	Vaak
Psychische stoornissen	Angst	Vaak
	Slapeloosheid	Vaak
	Prikkelbaarheid	Vaak
	Tandenknarsen	Vaak
	Agitatie	Soms
	Rusteloosheid	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Zeer vaak
	Duizeligheid	Vaak
	Stoornis in aandacht	Soms
	Tremor	Soms
Hartaandoeningen	Hartkloppingen	Vaak
	Tachycardie	Soms
Bloedvataandoeningen	Hypertensie	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoesten	Vaak
	Kortademigheid	Soms
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid	Vaak
	Diarree	Vaak
	Droge mond	Vaak
	Abdominale pijn	Vaak
	Constipatie	Vaak
	Braken	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Overmatig zweten	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zich zenuwachtig voelen	Vaak
	Borstongemak	Vaak
	Pijn op de borst	Soms
	Dorst	Soms
Onderzoeken	Hartfrequentie verhoogd	Soms
	Bloeddruk verhoogd	Vaak
	Gewicht verlaagd	Soms

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Aanvang van de behandeling

Het merendeel van de vaakst gemelde bijwerkingen traden binnen de eerste 2 weken na aanvang van de behandeling op en verdwenen bij de meeste patiënten na een mediane duur van minder dan 2 weken.

Dosisafhankelijke bijwerkingen

In de 12 weken durende klinische onderzoeken waarin doses van 37,5 mg, 75 mg en 150 mg solriamfetol per dag vergeleken werden met placebo, waren de volgende bijwerkingen dosisgerelateerd: hoofdpijn, misselijkheid, verminderde eetlust, angst, diarree en droge mond. De dosisrelaties waren over het algemeen vergelijkbaar bij patiënten met OSA en patiënten met narcolepsie. Bepaalde bijwerkingen zoals angst, slapeloosheid, prikkelbaarheid en agitatie werden vaak waargenomen bij aanvang van de behandeling, maar verdwenen doorgaans bij voortzetting van de behandeling. Als deze symptomen aanhouden of verergeren, dient een dosisverlaging of stopzetting van de behandeling te worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Stopzetting van de behandeling

In de 12 weken durende, placebogecontroleerde klinische onderzoeken stopten 11 van de 396 patiënten (3%) die solriamfetol ontvingen met de behandeling vanwege een bijwerking, in vergelijking met 1 van de 226 patiënten (< 1%) die placebo kregen. De bijwerkingen die tot stopzetting van de behandeling leidden en die optraden bij meer dan één met solriamfetol behandelde patiënt en vaker dan bij placebo, waren angst, hartkloppingen en rusteloosheid. Al deze bijwerkingen traden op met een frequentie van minder dan 1%.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In klinisch onderzoek is geen melding gemaakt van overdosering met solriamfetol.

Bij gezonde vrijwilligers heeft zich één bijwerking van lichte, tardieve dyskinesie en één bijwerking van matige acathisie voorgedaan bij toediening van een suprathérapeutische dosis van 900 mg. De symptomen verdwenen na stopzetting van de behandeling.

Er is geen specifiek antidotum. In geval van onopzettelijke overdosering dient, indien nodig, symptomatische en ondersteunende medische behandeling te worden geboden en dient de patiënt zorgvuldig te worden gecontroleerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: psychoanaleptica, centraal werkende sympathicomimetica, ATC-code: N06BA14

Werkingsmechanisme

Het mechanisme/de mechanismen van solriamfetol om de mate van het wakker-zijn te verhogen bij patiënten met overmatige slaperigheid overdag geassocieerd met narcolepsie of obstructieve slaapapneu is/zijn niet volledig bepaald. De werkzaamheid zou echter gemedieerd kunnen worden op basis van zijn werking als dopamine en norepinefrine (noradrenaline) heropnameremmer (DNRI).

Farmacodynamische effecten

In-vitro-gegevens

In experimenten met radioligandbinding waarin gebruik werd gemaakt van cellen die gekloonde humane receptoren/transporteiwitten tot expressie brachten, vertoonde solriamfetol affiniteit voor het dopamine- (kopie: $K_i = 6,3$ en $14,2 \mu\text{M}$) en norepinefrine-(noradrenaline-)transporteiwit (kopie: $K_i = 3,7$ en $> 10 \mu\text{M}$), maar geen merkbare affiniteit voor het serotoninetransporteiwit. Solriamfetol oefende een remmende werking uit op de heropname van dopamine (kopie: $\text{IC}_{50} = 2,9$ en $6,4 \mu\text{M}$) en norepinefrine (noradrenaline) ($\text{IC}_{50} = 4,4 \mu\text{M}$), maar niet op serotonine via deze cellen.

Gegevens uit in-vivo-dieronderzoek

Bij parenterale doses die tot duidelijke, wakker-zijn bevorderende effecten leidden bij ratten, verhoogde solriamfetol de individuele dopamineconcentratie in het striatum en de norepinefrine-(noradrenaline-)concentratie in de prefrontale cortex. In een autoradiografisch experiment vertoonde solriamfetol geen merkbare binding met het dopamine- en norepinefrine-(noradrenaline-)transporteiwit bij de rat.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Narcolepsie

In Onderzoek 1, een 12 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen, werd de werkzaamheid van solriamfetol beoordeeld bij volwassen patiënten met narcolepsie (met of zonder kataplexie).

Voor opname in dit onderzoek dienden patiënten te lijden aan overmatige slaperigheid overdag (een score op de *Epworth Sleepiness Scale* [ESS] van meer dan of gelijk aan 10) en moeite te hebben om wakker te blijven (gemiddelde slaaplatentie van minder dan 25 minuten), zoals gedocumenteerd op basis van het gemiddelde van de eerste 4 tests van de *Maintenance of Wakefulness Test* (MWT) van 40 minuten in de uitgangssituatie.

De maatstaven voor de werkzaamheid waren de verandering vanaf de uitgangssituatie tot week 12 met betrekking tot: het vermogen om wakker te blijven, zoals gemeten op basis van de gemiddelde slaaplatentie op de MWT; overmatige slaperigheid overdag, zoals gemeten op basis van de ESS; en de verbetering van de algemene klinische toestand, zoals gemeten op basis van de *Patient Global Impression of Change* (PGIc) -schaal. De ESS is een door de patiënt gemelde maat voor de waarschijnlijkheid dat men in slaap valt tijdens algemene dagelijkse levensverrichtingen, bestaande uit 8 items. De PGIc-schaal is een 7-puntenschaal die van 'zeer sterk verbeterd' tot 'zeer sterk verslechterd' gaat en de door de patiënt gemelde verandering van diens klinische toestand beoordeelt.

Patiënten met narcolepsie waren gekenmerkt door een verminderde mate van het wakker-zijn en overmatige slaperigheid overdag, wat bleek uit respectievelijk de gemiddelde slaaplatentie op de MWT en de ESS-scores in de uitgangssituatie (Tabel 1). De meeste patiënten hadden in het verleden psychostimulantia gebruikt. Algemeen beschouwd was kataplexie aanwezig bij ongeveer de helft van de patiënten; de demografische kenmerken en de kenmerken in de uitgangssituatie waren vergelijkbaar tussen patiënten met en zonder kataplexie.

In dit onderzoek werden patiënten met narcolepsie gerandomiseerd naar een eenmaal daagse behandeling met solriamfetol 75 mg, 150 mg of 300 mg (twee keer de aanbevolen maximale dagelijkse dosis) of placebo. In week 12 vertoonden de patiënten die gerandomiseerd waren naar de dosis van 150 mg statistisch significante verbeteringen op de MWT en ESS (co-primaire eindpunten), alsmede op de PGIc (belangrijkste secundaire eindpunt) ten opzichte van placebo. Patiënten die gerandomiseerd werden naar behandeling met 75 mg vertoonden een statistisch significante verbetering op de ESS, maar niet op de MWT of PGIc (Tabel 1). Deze effecten waren dosisafhankelijk, werden in week 1 waargenomen en bleven gehandhaafd gedurende het hele onderzoek (Figuur 1). Over het algemeen werd bij dezelfde doses een geringer effect waargenomen bij patiënten met ernstigere slaperigheid in de uitgangssituatie ten opzichte van diegenen met minder ernstige slaperigheid. In week 12 vertoonden de patiënten die gerandomiseerd waren naar behandeling met 150 mg solriamfetol aanhoudende verbeteringen van de mate van het wakker-zijn gedurende de dag die statistisch significant waren in vergelijking met placebo voor elk van de 5 tests van de MWT, tot ongeveer 9 uur na de toediening. Er werden dosisafhankelijke verbeteringen waargenomen van het vermogen om dagelijkse activiteiten uit te voeren, zoals beoordeeld op basis van de *Functional Outcomes of Sleep Questionnaire Short Version* (FOSQ-10). Doses van meer dan 150 mg per dag verhogen de werkzaamheid niet voldoende om op te wegen tegen de dosisgerelateerde bijwerkingen.

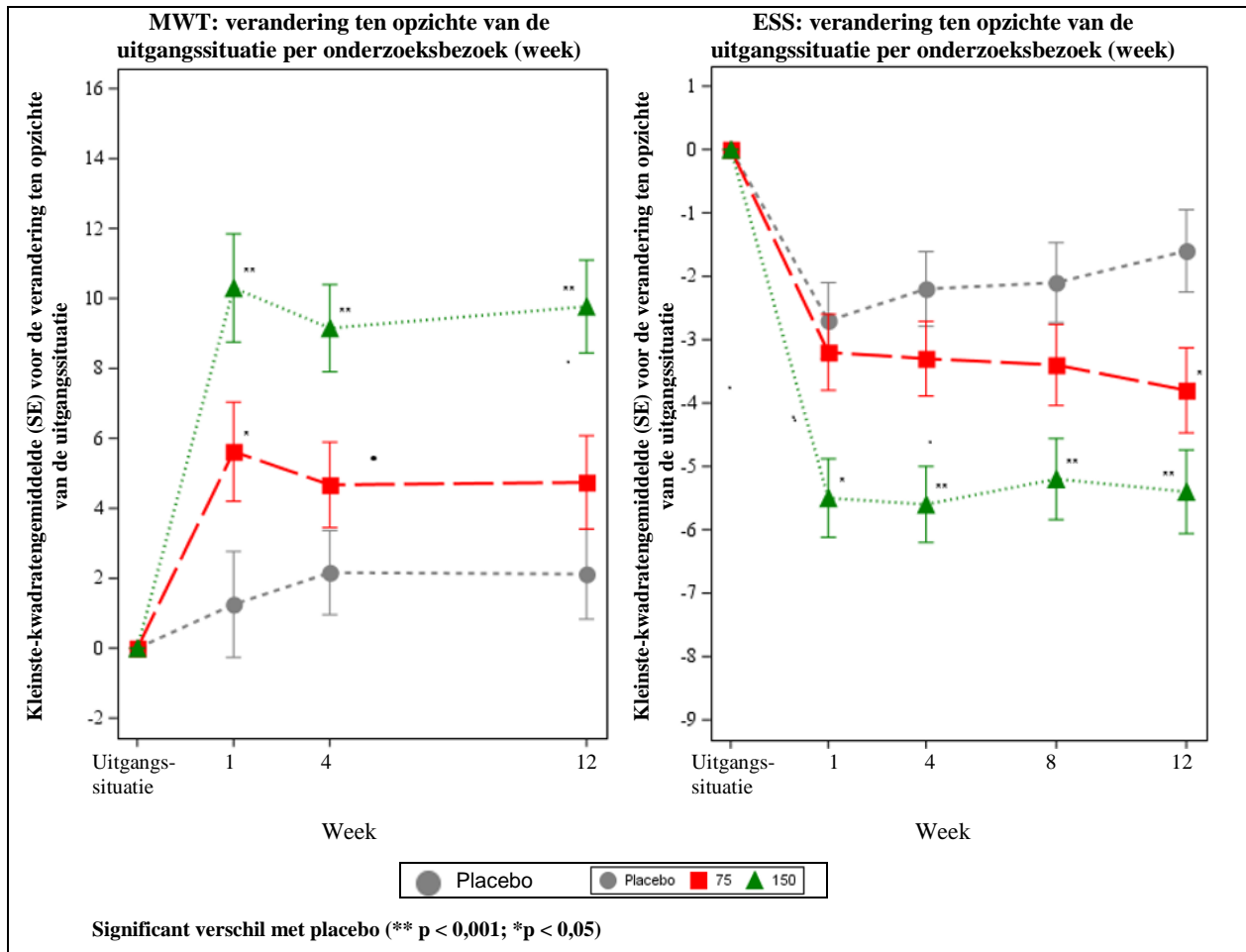
De nachtelijke slaap, zoals beoordeeld met een polysomnografie, werd niet beïnvloed door het gebruik van solriamfetol.

Tabel 1. Overzicht van de werkzaamheidsresultaten in week 12 bij patiënten met narcolepsie in Onderzoek 1

	Behandelingsgroepen (N)	Gemiddelde score in de uitgangssituatie (SD)	Gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangssituatie	Verskil met placebo (95%-BI)	P-waarde
MWT (min)	<i>Onderzoek 1</i>		<u>KKG (SE)</u>		
	Placebo (58)	6,15 (5,68)	2,12 (1,29)	-	-
	Sunosi 75 mg (59)	7,50 (5,39)	4,74 (1,34)	2,62 (-1,04; 6,28)	0,1595
	Sunosi 150 mg (55)	7,85 (5,74)	9,77 (1,33)	7,65 (3,99; 11,31)	< 0,0001
ESS	<i>Onderzoek 1</i>		<u>KKG (SE)</u>		
	Placebo (58)	17,3 (2,86)	-1,6 (0,65)	-	-
	Sunosi 75 mg (59)	17,3 (3,53)	-3,8 (0,67)	-2,2 (-4,0; -0,3)	0,0211
	Sunosi 150 mg (55)	17,0 (3,55)	-5,4 (0,66)	-3,8 (-5,6; -2,0)	< 0,0001
		Percentage patiënten met verbetering*		Procentueel verschil met placebo (95%-BI)	P-waarde
PGIc	<i>Onderzoek 1</i>				
	Placebo (58)		39,7%	-	-
	Sunosi 75 mg (59)		67,8%	28,1 (10,8; 45,5)	0,0023 [†]
	Sunosi 150 mg (55)		78,2%	38,5 (21,9; 55,2)	< 0,0001

SD = standaardafwijking (*Standard Deviation*); SE = standaardfout (*Standard Error*); KKG = kleinste-kwadratengemiddelde; verschil met placebo = verschil in kleinste-kwadratengemiddelde voor de verandering ten opzichte van de uitgangssituatie tussen actief geneesmiddel en placebo. De MWT-resultaten zijn afkomstig van de eerste 4 tests van de MWT en een positieve verandering ten opzichte van de uitgangssituatie wordt weergegeven door een verbetering van de slaaplatentietijd. Op de ESS wordt een negatieve verandering ten opzichte van de uitgangssituatie weergegeven door een verbetering van overmatige slaperigheid overdag. *Het percentage patiënten met verbetering op de PGIc bestaat uit patiënten die zeer sterke, sterke en lichte verbeteringen meldden; [†]Nominale p-waarde.

Figuur 1: Co-primaire werkzaamheidseindpunten bij patiënten met narcolepsie in Onderzoek 1



OSA

In Onderzoek 2, een 12 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen, werd de werkzaamheid van solriamfetol beoordeeld bij volwassen patiënten met OSA. De co-primaire en belangrijkste secundaire eindpunten in dit onderzoek waren dezelfde als die voor Onderzoek 1. Onderzoek 3 was een 6 weken durend, dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd afbouwonderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid van solriamfetol bij volwassen patiënten met OSA. De maatstaven voor de werkzaamheid in de gerandomiseerde afbouwperiode waren de veranderingen vanaf het begin tot het einde van de gerandomiseerde afbouwperiode op de MWT, de ESS en de verslechtering van de algemene klinische toestand, zoals beoordeeld op basis van de PGIC.

Voor opname in beide onderzoeken dienden patiënten te lijden aan overmatige slaperigheid overdag (ESS-score ≥ 10) en moeite te hebben om wakker te blijven (gemiddelde slaaplatentie < 30 minuten, zoals gedocumenteerd op basis van het gemiddelde van de eerste 4 tests van de MWT) in de uitgangssituatie. Patiënten kwamen in aanmerking voor deelname wanneer zij: 1) op dat moment een primaire behandeling voor OSA gebruikten (ongeacht de mate van therapietrouw); 2) in het verleden gedurende ten minste één maand een primaire behandeling hadden gebruikt met ten minste één gedocumenteerde aanpassing van deze behandeling; of 3) een chirurgische ingreep hadden ondergaan in een poging de onderliggende obstructie te behandelen. Patiënten werden aangemoedigd om hun huidige primaire behandeling voor OSA gedurende het hele onderzoek op hetzelfde niveau voort te zetten. Patiënten werden alleen op basis van hun primaire therapiegebruik uitgesloten wanneer zij geweigerd hadden om een primaire therapie, zoals CPAP, een oraal hulpmiddel of een chirurgische ingreep, te proberen voor de behandeling van hun onderliggende obstructie.

In Onderzoek 2 waren patiënten met OSA gekenmerkt door hun verminderde mate van het wakker-zijn en overmatige slaperigheid overdag (*excessive daytime sleepiness*, EDS), zoals bleek uit

respectievelijk de gemiddelde slaaplatentie op de MWT en de ESS-scores in de uitgangssituatie (Tabel 2). Ongeveer 71% van de patiënten was therapietrouw (bijv. ≥ 4 uur per nacht, $\geq 70\%$ van de nachten); de demografische kenmerken en de kenmerken in de uitgangssituatie waren vergelijkbaar tussen patiënten, ongeacht hun therapietrouw voor de primaire behandeling van OSA. In de uitgangssituatie werd de primaire behandeling van OSA door ongeveer 73% van de patiënten gebruikt; 92% van hen gebruikte positiegedruktbeademing (*positive airway pressure*, PAP).

De patiënten werden gerandomiseerd naar een eenmaal daagse behandeling met solriamfetol 37,5 mg, 75 mg, 150 mg, 300 mg (twee keer de aanbevolen maximale dagelijkse dosis) of placebo. In week 12 vertoonden de patiënten die gerandomiseerd waren naar de dosisgroepen van 75 mg en 150 mg statistisch significante verbeteringen op de MWT en de ESS (co-primaire eindpunten) alsmede op de PGIC (belangrijkste secundaire eindpunt) ten opzichte van placebo (Tabel 2). Patiënten die gerandomiseerd werden naar 37,5 mg solriamfetol vertoonden statistisch significante verbeteringen op basis van de MWT en de ESS. Deze effecten werden in week 1 waargenomen, bleven behouden gedurende het hele onderzoek en waren dosisafhankelijk (Figuur 2). In week 12 vertoonden patiënten die gerandomiseerd waren naar behandeling met 75 mg en 150 mg Sunosi aanhoudende verbeteringen van de mate van het wakker-zijn gedurende de dag die statistisch significant waren in vergelijking met placebo voor elk van de 5 tests van de MWT, tot ongeveer 9 uur na de toediening. Er werden dosisafhankelijke verbeteringen waargenomen in het vermogen om dagelijkse activiteiten uit te voeren, zoals beoordeeld op basis van de FOSQ-10. Doses van meer dan 150 mg per dag verhogen de werkzaamheid niet voldoende om op te wegen tegen de dosisgerelateerde bijwerkingen.

De nachtelijke slaap, zoals beoordeeld met een polysomnografie, werd niet beïnvloed door het gebruik van solriamfetol in Onderzoek 2. Gedurende de 12 weken durende onderzoeksperiode werden in geen enkele behandelingsgroep klinisch betekenisvolle veranderingen waargenomen in het gebruik van de primaire OSA-behandeling door de patiënt. De therapietrouw/gebrek aan therapietrouw aan de primaire OSA-behandeling duidde niet op een differentiële werkzaamheid.

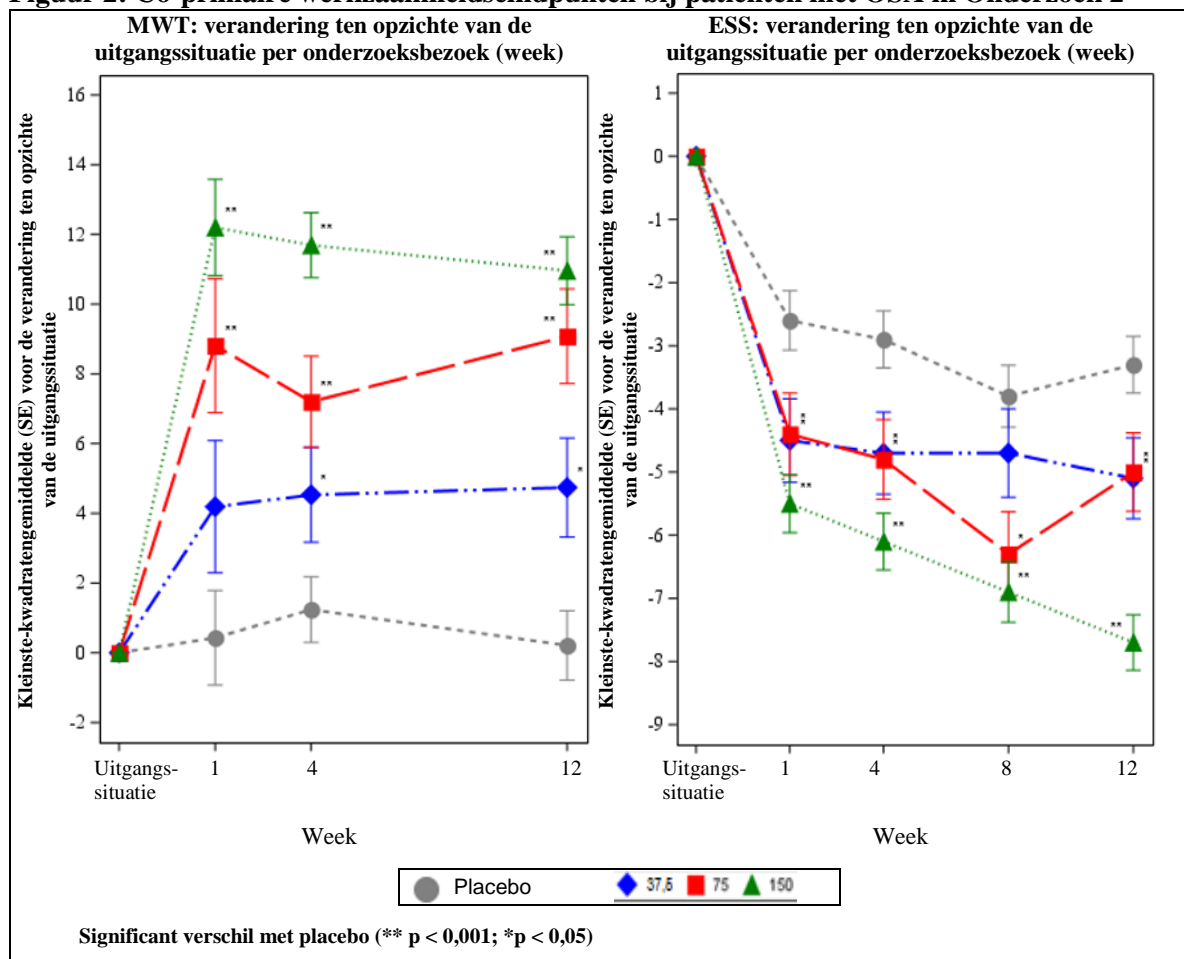
In Onderzoek 3 waren de demografische kenmerken en de ziektekenmerken in de uitgangssituatie vergelijkbaar met die voor de onderzoekspopulatie in Onderzoek 2. De startdosis bedroeg 75 mg eenmaal daags en kon één dosisniveau omhoog getitreerd worden met intervallen van ten minste om de 3 dagen afhankelijk van de werkzaamheid en de verdraagbaarheid, tot 150 mg of 300 mg. De dosis kon ook omlaag getitreerd worden naar 75 mg of 150 mg. Patiënten die met solriamfetol werden behandeld, bleven de verbetering behouden terwijl de patiënten die placebo kregen, verslechterden (verschil in kleinste-kwadratengemiddelde van 11,2 minuten op de MWT en -4,6 op de ESS; beide $p < 0,0001$) gedurende de gerandomiseerde afbouwperiode na 4 weken 'open label'-behandeling. Minder met solriamfetol behandelde patiënten meldden een verslechtering op de PGIC-schaal (procentueel verschil van 30%; $p = 0,0005$).

Tabel 2. Overzicht van de werkzaamheidsresultaten in week 12 bij patiënten met OSA in Onderzoek 2

	Behandelingsgroep (N)	Gemiddelde score in de uitgangssituatie (SD)	Gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangssituatie	Verskil met placebo (95%-BI)	P-waarde
MWT (min)	Placebo (114)	12,58 (7,14)	<u>KKG (SE)</u> 0,21 (1,0)	-	-
	Sunosi 37,5 mg (56)	13,6 (8,15)	4,74 (1,42)	4,53 (1,16; 7,90)	0,0086
	Sunosi 75 mg (58)	12,44 (6,91)	9,08 (1,36)	8,87 (5,59; 12,14)	< 0,0001
	Sunosi 150 mg (116)	12,54 (7,18)	10,96 (0,97)	10,74 (8,05; 13,44)	< 0,0001
ESS	Placebo (114)	15,6 (3,32)	<u>KKG (SE)</u> -3,3 (0,45)	-	-
	Sunosi 37,5 mg (56)	15,1 (3,53)	-5,1 (0,64)	-1,9 (-3,4; -0,3)	0,0161
	Sunosi 75 mg (58)	15,0 (3,51)	-5,0 (0,62)	-1,7 (-3,2; -0,2)	0,0233
	Sunosi 150 mg (116)	15,1 (3,37)	-7,7 (0,44)	-4,5 (-5,7; -3,2)	< 0,0001
		Percentage patiënten met verbetering*	Procentueel verschil met placebo (95%-BI)	P-waarde	
PGIc	Placebo (114)	49,1%	-	-	-
	Sunosi 37,5 mg (56)	55,4%	6,2 (-9,69; 22,16)	0,4447	
	Sunosi 75 mg (58)	72,4%	23,3 (8,58; 38,01)	0,0035	
	Sunosi 150 mg (116)	89,7%	40,5 (29,81; 51,25)	< 0,0001	

SD = standaardafwijking (*Standard Deviation*); SE = standaardfout (*Standard Error*); KKG = kleinste-kwadratengemiddelde; verschil met placebo = verschil in kleinste-kwadratengemiddelde voor de verandering ten opzichte van de uitgangssituatie tussen actief geneesmiddel en placebo. De MWT-resultaten zijn afkomstig van de eerste 4 tests van de MWT en een positieve verandering ten opzichte van de uitgangssituatie wordt weergegeven door een verbetering van de slaaplentietijd. Op de ESS wordt een negatieve verandering ten opzichte van de uitgangssituatie weergegeven door een verbetering van overmatige slaperigheid overdag. *Het percentage patiënten met verbetering op de PGIc bestaat uit diegenen die zeer sterke, sterke en lichte verbeteringen meldden.

Figuur 2: Co-primaire werkzaamheidseindpunten bij patiënten met OSA in Onderzoek 2



Langdurige werkzaamheid bij narcolepsie en OSA

Onderzoek 4 was een onderzoek naar de veiligheid op lange termijn en het behoud van de werkzaamheid gedurende maximaal een jaar behandeling met solriamfetol, waaronder een 2 weken durende, placebogecontroleerde, gerandomiseerde afbouwperiode na ten minste 6 maanden behandeling met solriamfetol bij volwassen patiënten met narcolepsie of OSA die een eerder onderzoek hadden voltooid.

De maatstaven voor de werkzaamheid in de gerandomiseerde afbouwperiode waren de veranderingen vanaf het begin tot het einde van de gerandomiseerde afbouwperiode met betrekking tot de ESS en de verslechtering van de algemene klinische toestand, zoals beoordeeld op basis van de PGIC. De startdosis en de dosistitratie waren dezelfde als in Onderzoek 3.

Patiënten die met solriamfetol werden behandeld, bleven de verbetering behouden terwijl patiënten die placebo kregen, verslechterden (kleinste-kwadratengemiddelde voor het verschil van -3,7 op de ESS; $p < 0,0001$) gedurende de gerandomiseerde afbouwperiode na ten minste 6 maanden 'open label'-behandeling. Minder met solriamfetol behandelde patiënten meldden een verslechtering op de PGIC (procentueel verschil van -36,2%; $p < 0,0001$). Deze resultaten tonen een behoud van de werkzaamheid aan op lange termijn bij voortgezette behandeling met solriamfetol, en een omkering van het behandelvoordeel na stopzetting van die behandeling.

Voor patiënten die bij aanvang van het onderzoek een primaire behandeling voor obstructieve slaapapneu gebruikten, veranderde het gebruik van die primaire behandeling voor obstructieve slaapapneu niet gedurende het langetermijnonderzoek.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Sunosi in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 tot 18 jaar voor de symptomatische behandeling van overmatige slaperigheid overdag bij narcolepsie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De orale biologische beschikbaarheid van solriamfetol is ongeveer 95%, waarbij de piekplasmaconcentratie in nuchtere toestand na een mediane T_{max} van 2 uur (spreiding tussen 1,25 en 3 uur) wordt bereikt.

Inname van solriamfetol met een vetrijke maaltijd resulteerde in minimale veranderingen van de C_{max} en de AUC; er werd echter een vertraging van ongeveer 1 uur waargenomen voor de T_{max} . De resultaten tonen aan dat solriamfetol kan worden ingenomen zonder rekening te houden met voedsel.

Distributie

Het schijnbare distributievolume van solriamfetol is ongeveer 198,7 l, wat op uitgebreide weefseldistributie voorbij het vasculaire compartiment wijst. De plasma-eiwitbinding varieerde van 13,3% tot 19,4% over een concentratiebereik van solriamfetol van 0,059 tot 10,1 µg/ml in humaan plasma. De gemiddelde bloed-tot-plasma concentratieratio varieerde van 1,16 tot 1,29, wat aangeeft dat solriamfetol zich in geringe mate aan bloedcellen bindt.

Biotransformatie

Solriamfetol wordt in geringe mate gemetaboliseerd bij de mens.

Interacties

Met uitzondering van een zwakke remming van CYP2D6 (IC_{50} van 360 µM) is solriamfetol geen substraat of remmer van de belangrijkste CYP-enzymen en het heeft geen inducerende werking op CYP1A2-, 2B6-, 3A4- of UGT1A1-enzymen bij klinisch relevante concentraties. Solriamfetol lijkt geen substraat of remmer te zijn van de membraantransporteiwitten P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 of OAT3. Solriamfetol wordt voornamelijk onveranderd in de urine uitgescheiden en is een substraat met lage affiniteit voor verschillende renale kationische transporteiwitten van de werkzame stof, zonder hoge affiniteit voor elk afzonderlijk transporteiwit dat werd getest (OCT2, MATE1, OCTN1 en OCTN2). Solriamfetol is geen remmer van de renale transporteiwitten OCT1, MATE2-K, OCTN1 of OCTN2, maar is een zwakke remmer van OCT2 (IC_{50} van 146 µM) en MATE1 (IC_{50} van 211 µM). Algemeen beschouwd tonen deze resultaten dat het onwaarschijnlijk is dat er klinisch relevante farmacokinetische geneesmiddeleninteracties zullen optreden bij patiënten die solriamfetol gebruiken.

Eliminatie

De schijnbare, gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van solriamfetol bedraagt 7,1 uur en de schijnbare totale klaring is ongeveer 19,5 l/uur. De renale klaring van solriamfetol is ongeveer 18,2 l/uur.

In een onderzoek naar de massabalans bij de mens werd ongeveer 95% van de dosis als onveranderd solriamfetol teruggevonden in de urine en 1% of minder van de dosis werd teruggevonden als de minder belangrijke, inactieve metaboliet N-acetylsolriamfetol. De schijnbare totale klaring vond voornamelijk plaats door middel van renale klaring en was ongeveer 3 keer hoger dan de creatinineklaring, wat erop wijst dat actieve tubulaire secretie van de uitgangsstof waarschijnlijk de belangrijkste eliminatieweg is.

Lineariteit/non-lineariteit

Solriamfetol vertoont een lineaire farmacokinetiek binnen het klinische dosisbereik. De evenwichtstoestand wordt binnen 3 dagen bereikt en een eenmaal daagse toediening van 150 mg resulteert naar verwachting in een minimale accumulatie van solriamfetol (1,06 keer de blootstelling na een enkelvoudige dosis).

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis

In vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie ($eGFR \geq 90$ ml/min/1,73 m²) was de AUC van solriamfetol ongeveer 1,5, 2,3 en 4,4 keer hoger, en was de $t_{1/2}$ ongeveer 1,2, 1,9 en 3,9 keer hoger bij patiënten met respectievelijk een milde ($eGFR$ 60 - 89 ml/min/1,73 m²), matige ($eGFR$ 30 - 59 ml/min/1,73 m²) of ernstige ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) nierfunctiestoornis. De gemiddelde C_{max} - en mediane T_{max} -waarden werden over het algemeen niet beïnvloed door een nierfunctiestoornis.

In vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie ($eGFR \geq 90$ ml/min/1,73 m²) was de AUC van solriamfetol respectievelijk ongeveer 6,2 en 4,6 keer hoger bij patiënten met ESRD zonder hemodialyse en bij patiënten met ESRD die hemodialyse ondergingen, en de $t_{1/2}$ was ten minste 13 keer hoger. Solriamfetol wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met ESRD. Bij patiënten met ESRD werd gemiddeld 21% van solriamfetol door hemodialyse verwijderd.

Leeftijd, geslacht, ras

Een farmacokinetische populatieanalyse heeft aangetoond dat de intrinsieke covariaten leeftijd, geslacht en ras geen klinisch relevante effecten hebben op de farmacokinetiek van solriamfetol.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van genotoxiciteit en vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen.

Onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering met dagelijkse, orale toediening is uitgevoerd met muizen (gedurende 3 maanden, NOAEL (*no-observed-adverse-effect level*) 17 mg/kg/dag), ratten (gedurende 6 maanden met een herstelperiode van 3 maanden, NOAEL niet vastgesteld, LOAEL (*lowest-observed-adverse-effect level*) 29 mg/kg/dag) en honden (gedurende 12 maanden met een herstelperiode van 3 maanden, NOAEL niet vastgesteld, LOAEL 8 mg/kg/dag). De op de AUC gebaseerde veiligheidsfactoren voor solriamfetol die van deze onderzoeken zijn afgeleid (op basis van een vergelijking met de klinische AUC bij de maximale aanbevolen humane dosis (150 mg/dag) waren < 1 voor muizen (op basis van het NOAEL) en < 2 voor ratten en honden (op basis van het LOAEL). Dit komt vooral door de overdreven farmacologische effecten van solriamfetol op de werking van het centraal zenuwstelsel.

Onderzoek naar carcinogeniteit op lange termijn is uitgevoerd met muizen die behandeld werden met orale doses solriamfetol van 20, 65 en 200 mg/kg/dag gedurende maximaal 104 weken, en met ratten die behandeld werden met orale doses solriamfetol van 35, 80 en 200 mg/kg/dag gedurende maximaal 101 weken. In deze levenslange carcinogeniteitsproeven leidde solriamfetol niet tot een verhoging van de incidentie van neoplastische bevinden. De veiligheidsmarges op basis van de AUC bij de hoge dosering tot de maximale aanbevolen humane dosis (150 mg/dag) bedroegen ongeveer 7,8 bij muizen en ongeveer 20,7 bij ratten. Gezien de negatieve genotoxiciteit en er geen sprake was van een verhoogde tumorincidentie in beide onderzoeken naar carcinogeniteit, kan worden vastgesteld dat solriamfetol geen carcinogeen risico inhoudt voor de mens. Vergeleken met de controlegroep was het overlevingspercentage lager bij met solriamfetol behandelde (mannelijke) muizen, maximaal bij een dosis van 65 mg/kg/dag (veiligheidsmarge op basis van de AUC tot maximale aanbevolen humane dosis ongeveer 2,9), maar niet bij met solriamfetol behandelde ratten.

Embryofoetale ontwikkeling

Mogelijke effecten op de embryofoetale ontwikkeling werden onderzocht bij drachtige ratten en konijnen. Embryofoetale toxiciteit (verhoogd verlies na implantatie bij ratten, verhoogde incidentie van skeletafwijkingen waaronder verkeerde uitlijning van de sternebrae bij ratten en konijnen, rotatie van de achterpoten en gebogen botten bij ratten, en een verminderd foetaal gewicht bij beide diersoorten) en situs inversus bij ratten werden enkel waargenomen in aanwezigheid van maternale toxiciteit (verminderd lichaamsgewicht). Of de embryotoxiciteit een gevolg was van de maternale toxiciteit dan wel een direct effect was van solriamfetol kan niet worden vastgesteld. In een onderzoek naar de distributie bij drachtige ratten werd ¹⁴C-solriamfetol waargenomen in de foetale membraan (ongeveer tweemaal zo hoog als in het bloed), de placenta en de hele foetus (nagenoeg vergelijkbaar met de concentratie in het bloed). Bijgevolg kan een direct toxisch effect op de foetus niet worden uitgesloten. Bij ratten bevinden de blootstellingsmarges bij het maternale en ontwikkelingsgerelateerde NOAEL zich onder het humane blootstellingsniveau (0,6 – 0,7 op basis van de AUC) met de MRHD (*maximum recommended human dose*), terwijl bij konijnen de blootstellingsmarges bij het maternale en ontwikkelingsgerelateerde NOAEL < 6 bedragen (op basis van mg/m² lichaamsoppervlak).

Prenatale en postnatale ontwikkeling

Bij ratten resulteerden blootstellingsniveaus (AUC) boven 0,6 – 0,7 keer de humane blootstelling (AUC) met de MRHD tijdens de dracht en lactatie in maternale toxiciteit en ongunstige effecten op de groei en de ontwikkeling van de nakomelingen. Bij blootstellingsniveaus (AUC) van 8 tot 12 keer de humane blootstelling (AUC) met de MRHD werden geen langetermijneffecten op leervermogen en het geheugen waargenomen, maar de indexen voor paring en dracht bij de nakomelingen vertoonden een daling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Hydroxypropylcellulose
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Poly(vinylalcohol)
Macrogol
Talk
Titaandioxide (E 171)
Geel ijzeroxide (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar
Flessen na opening: 120 dagen

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Blisterverpakkingen: voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Flessen: Na openen binnen 4 maanden gebruiken. De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking van PVC/PCTFE//aluminium.
Verpakkingen met 7, 28 of 56 filmomhulde tabletten.

Fles van hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) met kindveilige dop van polypropyleen (PP) en geïntegreerd droogmiddel van silicagel. Elke fles bevat 30 of 100 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin
D04 E5W7
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1408/001
EU/1/19/1408/002
EU/1/19/1408/003
EU/1/19/1408/004
EU/1/19/1408/005
EU/1/19/1408/006
EU/1/19/1408/007
EU/1/19/1408/008
EU/1/19/1408/009
EU/1/19/1408/010

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

16 januari 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

21 augustus 2020

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.