

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ 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

Daurismo 25 mg filmomhulde tabletten
Daurismo 100 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Daurismo 25 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat glasdegibmaleaat, equivalent aan 25 mg glasdegib.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 1,3 mg lactosemonohydraat.

Daurismo 100 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat glasdegibmaleaat, equivalent aan 100 mg glasdegib.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 5,0 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Daurismo 25 mg filmomhulde tabletten

Ronde, gele, filmomhulde tablet van 7 mm, met de inscriptie “Pfizer” aan de ene zijde en “GLS 25” aan de andere zijde.

Daurismo 100 mg filmomhulde tabletten

Ronde, lichtoranje, filmomhulde tablet van 11 mm, met de inscriptie “Pfizer” aan de ene zijde en “GLS 100” aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Daurismo is geïndiceerd, in combinatie met een lage dosis cytarabine, voor de behandeling van nieuw gediagnosticeerde *de novo* of secundaire acute myeloïde leukemie (AML) bij volwassen patiënten die niet in aanmerking komen voor standaard inductiechemotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Daurismo dient uitsluitend te worden voorgeschreven door of onder toezicht van een arts met ervaring in het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker.

Dosering

De aanbevolen dosering is eenmaal daags 100 mg glasdegib in combinatie met een lage dosis cytarabine (zie rubriek 5.1). Behandeling met glasdegib dient te worden voortgezet zolang de patiënt klinisch voordeel ondervindt.

Uitgestelde of gemiste doses glasdegib

Als een dosis wordt uitgebraakt, dient geen vervangende dosis te worden toegediend. Patiënten dienen te wachten tot de volgende geplande dosis. Indien een dosis wordt gemist of niet ingenomen op het gebruikelijke tijdstip, dan dient deze te worden ingenomen zo gauw de patiënt eraan denkt, tenzij meer dan 10 uur zijn verstreken sinds het geplande tijdstip van inname, in welk geval de patiënt de gemiste dosis niet meer dient in te nemen. Patiënten dienen geen 2 doses tegelijk in te nemen om een gemiste dosis in te halen.

Dosisaanpassingen

Gebaseerd op de individuele veiligheid en verdraagbaarheid kunnen dosisaanpassingen nodig zijn. Indien een dosisverlaging noodzakelijk is, dient de dosis glasdegib te worden verlaagd naar eenmaal daags oraal 50 mg.

Richtlijnen voor dosisaanpassingen en behandeling in verband met specifieke bijwerkingen worden verstrekt in tabel 1, 2, 3 en 4.

Er zijn geen aanpassingen van de startdosis nodig op basis van de leeftijd, de etnische herkomst, het geslacht of het lichaamsgewicht van de patiënt (zie rubriek 5.2).

Beoordeling en controle van laboratorium- en QT-afwijkingen

Complete bloedtellingen, elektrolyten, nier- en leverfunctie dienen te worden beoordeeld vóór aanvang van het gebruik van Daurismo en ten minste eenmaal per week gedurende de eerste maand. Elektrolyten en de nierfunctie dienen gedurende de behandeling eenmaal per maand te worden gecontroleerd. Serumspiegels van creatinekinase (CK) dienen te worden verkregen vóór aanvang van het gebruik van Daurismo en daarna indien klinisch aangewezen (bijv. indien spierklachten en -symptomen worden gemeld). Elektrocardiogrammen (ECG's) dienen te worden gecontroleerd vóór aanvang van het gebruik van Daurismo, ongeveer één week na aanvang en vervolgens eenmaal per maand gedurende de volgende twee maanden, om te beoordelen op verlenging van het QT-interval gecorrigeerd voor de hartslag (QTc). De ECG's dienen te worden herhaald als ze afwijkend zijn. Het is mogelijk dat bepaalde patiënten vaker en doorlopend ECG-controles nodig hebben (zie rubriek 4.4). Afwijkingen dienen onmiddellijk te worden behandeld.

Tabel 1. Dosisaanpassing en behandeling voor bijwerkingen – verlenging van het QT-interval (verlenging van het gecorrigeerde QT-interval op ten minste 2 afzonderlijke electrocardiogrammen (ECG's))

Bijwerking: verlenging van het ECG-QT	Aanbevelingen voor dosisaanpassing en behandeling
Gecorrigeerd QT-interval 480 msec tot 500 msec	<p>Elektrolytenspiegels beoordelen en aanvullen indien klinisch aangewezen.</p> <p>Gelijktijdig toegediende geneesmiddelen met bekende QT-verlengende effecten beoordelen en aanpassen (zie rubriek 4.5).</p> <p>ECG's controleren ten minste wekelijks gedurende 2 weken na herstel van QT-verlenging naar minder dan of gelijk aan 480 msec.</p>
Gecorrigeerd QT-interval langer dan 500 msec	<p>Elektrolytenspiegels beoordelen en aanvullen indien klinisch aangewezen.</p> <p>Gelijktijdig toegediende geneesmiddelen met bekende QT-verlengende effecten beoordelen en aanpassen (zie rubriek 4.5).</p> <p>Daurismo onderbreken.</p> <p>Daurismo hervatten met een verlaagde dosis van eenmaal daags 50 mg wanneer het gecorrigeerde QT-interval weer afneemt naar minder dan 30 msec van de uitgangswaarde of minder dan of gelijk aan 480 msec.</p> <p>ECG's controleren ten minste wekelijks gedurende 2 weken na herstel van QT-verlenging.</p> <p>Overwegen om de dosis Daurismo weer te verhogen naar 100 mg per dag indien een andere etiologie voor de QT-verlenging kan worden vastgesteld.</p>
Verlenging van het gecorrigeerde QT-interval en levensbedreigende aritmie	Daurismo definitief staken.

Tabel 2. Dosisaanpassing en behandeling voor CK-verhogingen en spiergerelateerde bijwerkingen

Bijwerking: ernst van de CK-verhoging	Aanbevelingen voor dosisaanpassing en behandeling
Graad 1 [CK-verhoging >ULN - 2,5 x ULN]	<p>Het gebruik van Daurismo voortzetten met dezelfde dosis en de CK-serumspiegels wekelijks controleren tot herstel naar de uitgangswaarde en daarna maandelijks. Spiersymptomen controleren op veranderingen tot herstel naar de uitgangssituatie.</p> <p>De nierfunctie (serumcreatinine) regelmatig controleren en ervoor zorgen dat de patiënt voldoende gehydrateerd is.</p>
Graad 2 zonder verminderde nierfunctie (serumcreatinine ≤ULN) [CK-verhoging >2,5 x ULN - 5 x ULN]	<p>Het gebruik van Daurismo onderbreken en de CK-serumspiegels wekelijks controleren tot herstel naar de uitgangswaarde.</p> <p>Spiersymptomen controleren op veranderingen tot herstel naar de uitgangssituatie. Na het herstel het gebruik van Daurismo hervatten met hetzelfde dosisniveau en daarna CK-serumspiegel maandelijks meten.</p> <p>De nierfunctie (serumcreatinine) regelmatig controleren en ervoor zorgen dat de patiënt voldoende gehydrateerd is.</p>

Bijwerking: ernst van de CK-verhoging	Aanbevelingen voor dosisaanpassing en behandeling
	<p>Indien de symptomen terugkeren, het gebruik van Daurismo onderbreken tot herstel naar de uitgangswaarde. Opnieuw beginnen met het gebruik van Daurismo met 50 mg per dag en dezelfde aanbevelingen voor controles volgen. Indien de symptomen aanhouden, overwegen om het gebruik van Daurismo te staken.</p>
<p>Graad 3 of 4 zonder verminderde nierfunctie (serumcreatinine \leqULN) [Graad 3 (CK-verhoging >5 x ULN - 10 x ULN)] [Graad 4 (CK-verhoging >10 x ULN)]</p>	<p>Het gebruik van Daurismo onderbreken en de CK-serumspiegels wekelijks controleren tot herstel naar de uitgangswaarde. Spiersymptomen controleren op veranderingen tot herstel naar de uitgangssituatie.</p> <p>De nierfunctie (serumcreatinine) regelmatig controleren en ervoor zorgen dat de patiënt voldoende gehydrateerd is.</p> <p>Indien de nierfunctie niet verminderd is en de CK-serumspiegel zich herstelt naar de uitgangswaarde, overwegen om Daurismo te hervatten met 50 mg per dag. De CK-serumspiegels dienen na het opnieuw toedienen van Daurismo gedurende 2 maanden wekelijks te worden gemeten en daarna maandelijks.</p>
<p>Graad 2, 3 of 4 met verminderde nierfunctie (serumcreatinine $>$ULN volgens CTCAE 4.0)</p>	<p>Indien de nierfunctie verminderd is, het gebruik van Daurismo onderbreken en ervoor zorgen dat de patiënt voldoende gehydrateerd is en andere secundaire oorzaken van de verminderde nierfunctie evalueren.</p> <p>De CK-serumspiegels en serumcreatininespiegels wekelijks controleren tot herstel naar de uitgangswaarde.</p> <p>Spiersymptomen controleren op veranderingen tot herstel naar de uitgangssituatie.</p> <p>Indien de CK-serumspiegels en serumcreatininespiegels terugkeren naar de uitgangswaarde, overwegen om het gebruik van Daurismo te hervatten met 50 mg per dag en de CK-serumspiegels gedurende 2 maanden wekelijks controleren en daarna maandelijks; anders de behandeling definitief staken.</p>

Afkortingen: CK=creatin kinase; ULN=bovengrens van normaal (*upper limit of normal*); CTCAE=*Common Terminology Criteria for Adverse Events*.

Tabel 3. Dosisaanpassing en behandeling voor bijwerkingen – hematologische toxiciteit

Bijwerking: hematologische toxiciteit	Aanbevelingen voor dosisaanpassing en behandeling
Aantal bloedplaatjes minder dan $10 \times 10^9/l$ gedurende langer dan 42 dagen in afwezigheid van ziekte	Daurismo en lage dosis cytarabine definitief staken.
Aantal neutrofielen minder dan $0,5 \times 10^9/l$ gedurende langer dan 42 dagen in afwezigheid van ziekte	Daurismo en lage dosis cytarabine definitief staken.

Tabel 4. Dosisaanpassing en behandeling voor bijwerkingen – niet-hematologische toxiciteit

Bijwerking: niet- hematologische toxiciteit	Aanbevelingen voor dosisaanpassing en behandeling
	Indien de bijwerking wordt toegeschreven aan de lage dosis cytarabine en niet aan Daurismo kan de lage dosis cytarabine worden aangepast en dient de toediening van Daurismo te worden voortgezet.
Graad 3*	Daurismo en/of lage dosis cytarabine onderbreken tot de symptomen verbeteren naar graad ≤ 1 of terugkeren naar de Ausgangssituatie. Daurismo hervatten op het zelfde dosisniveau of met een verlaagde dosis van 50 mg. Lage dosis cytarabine hervatten op het zelfde dosisniveau of met een verlaagde dosis van 15 mg of 10 mg. Indien de toxiciteit terugkeert, de behandeling met Daurismo en/of de lage dosis cytarabine staken.†
Graad 4*	Daurismo niet toedienen tot de symptomen verbeteren naar graad ≤ 1 of terugkeren naar de Ausgangssituatie. Bij herstel, Daurismo hervatten met een dosis van 50 mg of de behandeling staken naar het oordeel van de voorschrijver.

* Gradering volgens CTCAE 4.0: Graad 1 is licht, graad 2 is matig, graad 3 is ernstig, graad 4 is levensbedreigend.

† Indien de beslissing wordt genomen om de behandeling met de lage dosis cytarabine definitief te staken, dient de behandeling met Daurismo ook te worden gestaakt, tenzij de individuele patiënt er klinisch voordeel van ondervindt en de behandeling met Daurismo verdraagt.

Afkortingen: CTCAE=*Common Terminology Criteria for Adverse Events*.

Dosisaanpassing voor gelijktijdig gebruik met matige CYP3A4-inductoren

Gelijktijdig gebruik van Daurismo met matige CYP3A4-inductoren dient vermeden te worden. Indien gelijktijdig gebruik van matige CYP3A4-inductoren niet vermeden kan worden, dient de dosis Daurismo te worden verhoogd als het verdragen wordt, zoals weergegeven in tabel 5. Nadat de matige CYP3A4-inductor gedurende 7 dagen is stopgezet, dient de dosis Daurismo die werd genomen vóór het starten met de matige CYP3A4-inductor te worden hervat (zie rubriek 4.5).

Tabel 5. Aanbevelingen voor dosisaanpassing voor Daurismo bij gelijktijdig gebruik van matige CYP3A4-inductoren

Huidige dosis	Aangepaste dosis
Eenmaal daags 100 mg oraal	Eenmaal daags 200 mg oraal
Eenmaal daags 50 mg oraal	Eenmaal daags 100 mg oraal

Speciale populaties

Verminderde leverfunctie

Bij patiënten met een licht, matig of ernstig verminderde leverfunctie worden geen dosisaanpassingen aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een licht, matig of ernstig verminderde nierfunctie worden geen dosisaanpassingen aanbevolen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten die hemodialyse nodig hebben (zie rubriek 5.2).

Ouderen (leeftijd ≥ 65 jaar)

Bij oudere patiënten is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Daurismo bij pediatrische patiënten (<18 jaar) zijn niet vastgesteld. Daurismo dient niet te worden gebruikt bij pediatrische patiënten, omdat er naar verwachting geen significant therapeutisch voordeel is ten opzichte van bestaande behandelingen voor kinderen (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

Daurismo is voor oraal gebruik. Het kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Patiënten dienen te worden aangemoedigd om hun dosis elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip in te nemen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Embryofoetale toxiciteit

Gebaseerd op het werkingsmechanisme en de bevindingen uit onderzoeken naar embryofoetale ontwikkelingstoxiciteit bij dieren, kan Daurismo embryofoetale sterfte of ernstige geboortefwijkingen veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw. Zwangere vrouwen dienen te worden ingelicht over het mogelijke risico voor de foetus (zie rubriek 4.6).

Daurismo mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen. Vóór aanvang van de behandeling met Daurismo dient de zwangerschapsstatus van vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden te worden gecontroleerd. Vrouwen die zwanger kunnen worden dient te worden geadviseerd om altijd effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met Daurismo en gedurende ten minste 30 dagen na de laatste dosis (zie rubriek 4.6).

Mannen

Glasdegib kan aanwezig zijn in sperma. Mannelijke patiënten met vrouwelijke partners dienen te worden ingelicht over het mogelijke risico op blootstelling via sperma en moeten altijd effectieve anticonceptie gebruiken, waaronder een condoom (met zaaddodend middel, indien beschikbaar), ook

na een vasectomie, om blootstelling van een zwangere partner of een vrouwelijke partner die zwanger kan worden te vermijden tijdens de behandeling met Daurismo en gedurende ten minste 30 dagen na de laatste dosis (zie rubriek 4.6).

Indien een vrouwelijke patiënt of vrouwelijke partner van een mannelijke patiënt zwanger wordt, of een zwangerschap vermoedt tijdens de behandeling met Daurismo of gedurende de 30 dagen na de laatste dosis, moet zij haar zorgverlener daar onmiddellijk van op de hoogte brengen (zie rubriek 4.6).

Gebaseerd op niet-klinische veiligheidsbevindingen heeft glasdegib het vermogen om de reproductiefunctie bij mannen te verminderen. Mannen dienen vóór aanvang van de behandeling met Daurismo advies in te winnen over effectief behoud van de vruchtbaarheid (zie rubriek 4.6).

Verlenging van het QT-interval

In een gerandomiseerd onderzoek (Onderzoek 1) bij patiënten met AML en hoog-risico myelodysplastisch syndroom (MDS) die werden behandeld met Daurismo in combinatie met een lage dosis cytarabine versus alleen een lage dosis cytarabine, werd een verlenging van het ECG-QT van graad 3/4 gemeld bij 3,5% van de patiënten die werden behandeld met Daurismo in combinatie met een lage dosis cytarabine vergeleken met 2,4% van de patiënten die werden behandeld met alleen een lage dosis cytarabine.

Elektrolyten dienen te worden beoordeeld vóór aanvang van de behandeling met Daurismo, ten minste eenmaal per week gedurende de eerste maand, en vervolgens maandelijks gedurende de resterende periode van de behandeling. Afwijkingen in elektrolyten dienen te worden gecorrigeerd.

Gelijktijdig toegediende geneesmiddelen dienen te worden beoordeeld. Voor geneesmiddelen met bekende QT-verlengende effecten en/of een sterk CYP3A4-remmend vermogen dienen alternatieven te worden overwogen.

ECG's dienen te worden gecontroleerd vóór aanvang van de behandeling met Daurismo, ongeveer één week na aanvang en vervolgens eenmaal per maand gedurende de volgende twee maanden, om te beoordelen of er sprake is van een verlenging van het QTc-interval. Bij patiënten met congenitaal lang QT-syndroom, congestief hartfalen, elektrolytafwijkingen of patiënten die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze het QT verlengen, wordt frequentere ECG-controle aanbevolen. De ECG's dienen te worden herhaald als ze afwijkend zijn. Afwijkingen dienen onmiddellijk te worden behandeld en er dienen dosisaanpassingen te worden overwogen (zie rubriek 4.2 en 4.5).

Spijgerelateerde bijwerkingen

In Onderzoek 1 werden spierspasmen waargenomen bij 22,6% van de patiënten die werden behandeld met Daurismo in combinatie met een lage dosis cytarabine, vergeleken met 4,8% van de patiënten die werden behandeld met alleen een lage dosis cytarabine.

Alle patiënten die starten met een behandeling met Daurismo dienen te worden geïnformeerd over het risico op spijgerelateerde bijwerkingen. Ze moeten de instructie krijgen om het onmiddellijk te melden als er onverklaarde spierpijn, -gevoeligheid of -zwakte optreedt tijdens de behandeling met Daurismo of indien de symptomen na het staken van de behandeling aanhouden.

CK-serumspiegels dienen te worden verkregen vóór aanvang van de behandeling met Daurismo en daarna indien klinisch aangewezen (bijv. indien spierklachten en -symptomen worden gemeld). Behandeling van hooggradige CK-verhoging gebaseerd op de huidige standaarden van de medische praktijk en het volgen van gepaste behandelingsrichtlijnen wordt aanbevolen. De aanbevelingen voor dosisaanpassing of behandeling dienen te worden gevolgd (zie rubriek 4.2).

Verminderde nierfunctie

Patiënten met een reeds bestaande verminderde nierfunctie of risicofactoren voor nierdisfunctie dienen

nauwlettend te worden gecontroleerd. De nierfunctie dient te worden beoordeeld vóór aanvang van de behandeling en ten minste eenmaal per week gedurende de eerste maand van de behandeling met Daurismo. Elektrolyten en de nierfunctie dienen gedurende de behandeling eenmaal per maand te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.2).

Hulpstoffen

Lactose-intolerantie

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natriumgehalte

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van glasdegib

In vitro is CYP3A4 verantwoordelijk voor het grootste gedeelte van de depletie van glasdegib en droeg het bij aan de vorming van andere minder belangrijke oxidatieve metabolieten, terwijl CYP2C8 en UGT1A9 een geringe rol bij het metabolisme van glasdegib spelen.

Stoffen die de plasmaconcentratie van glasdegib kunnen verhogen

CYP3A4-remmers

Ketoconazol, een sterke remmer van CYP3A4, in een dosering van eenmaal daags 400 mg gedurende 7 dagen, vergrootte de gemiddelde oppervlakte onder de curve (AUC_{inf}) van een enkelvoudige orale dosis van 200 mg glasdegib bij gezonde proefpersonen met een factor 2,4 en verhoogde de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) met 40%. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening met sterke CYP3A4-remmers (bijv. boceprevir, cobicistat, conivaptan, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, telaprevir, troleandomycine, voriconazol, ritonavir, grapefruit of grapefruitsap), aangezien een toename van de plasmaconcentratie van glasdegib kan optreden. Indien mogelijk wordt gelijktijdige toediening van een ander geneesmiddel zonder of met een minimaal CYP3A4-remmend vermogen aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die de pH in de maag veranderen

Gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 100 mg glasdegib in nuchtere toestand met meerdere doses van de protonpompremmer (PPI) rabeprazol resulteerde niet in een verandering van de plasmaconcentratie van glasdegib (AUC_{inf} -ratio: 100,6%). Gelijktijdige toediening van glasdegib met zuurremmende middelen (waaronder PPI's, H_2 -receptorantagonisten en lokaal werkende antacida) is toegestaan.

Stoffen die de plasmaconcentratie van glasdegib kunnen verlagen

CYP3A4-inductoren

Rifampicine, een sterke inductor van CYP3A4, toegediend in een dosis van eenmaal daags 600 mg gedurende 11 dagen, verkleinde de gemiddelde AUC_{inf} van een enkelvoudige dosis van 100 mg glasdegib bij gezonde proefpersonen met 70% en verlaagde de C_{max} met 35%. Gelijktijdig gebruik met sterke CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine, carbamazepine, enzalutamide, mitotaan, fenytoïne en sint-janskruid) dient te worden vermeden, aangezien dit waarschijnlijk de plasmaconcentraties van glasdegib verlaagt.

Simulaties met fysiologisch-gebaseerde farmacokinetische modellen wezen erop dat gelijktijdige toediening van efavirenz (een matige inductor van CYP3A4) met glasdegib de AUC_{inf} van glasdegib verkleinde met 55% en de C_{max} verlaagde met 25%. Gelijktijdig gebruik van matige CYP3A4-inductoren (bijv. bosentan, efavirenz, etravirine, modafinil, nafcilline) dient te worden vermeden,

aangezien ze ook de plasmaconcentraties van glasdegib kunnen verlagen (zie rubriek 4.4). Indien gelijktijdig gebruik van matige CYP3A4-inductoren niet vermeden kan worden, dient de dosis Daurismo te worden verhoogd (zie rubriek 4.2).

Effect van glasdegib op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Farmacodynamische interacties

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen

Glasdegib kan het QT-interval verlengen. Daarom dient het gelijktijdige gebruik van glasdegib met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen of *torsade de pointes* veroorzaken, zorgvuldig overwogen te worden (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Farmacokinetische interacties

Geneesmiddelentransporteiwitten

In-vitro-onderzoeken hebben uitgewezen dat glasdegib het vermogen kan hebben om door P-glycoproteïne (P-gp, gastro-intestinaal [GI] kanaal) en *breast cancer resistance protein* (BCRP, systemisch en in het GI kanaal) gemedieerd transport bij klinisch relevante concentraties te remmen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van substraten voor P-gp (bijv. digoxine) of voor BCRP met een smalle therapeutische index in combinatie met glasdegib.

In-vitro-onderzoeken naar remming van transporteiwitten

In-vitro-onderzoeken hebben uitgewezen dat glasdegib het vermogen kan hebben om MATE1 en MATE2K te remmen bij klinisch relevante concentraties.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Indien Daurismo wordt gebruikt bij vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen ze te worden geadviseerd om te vermijden dat ze zwanger worden. Vóór aanvang van de behandeling dient de zwangerschapsstatus van vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden te worden gecontroleerd. Indien de patiënt zwanger wordt tijdens het gebruik van Daurismo dient de patiënt te worden ingelicht over het mogelijke risico voor de foetus.

Gebaseerd op het werkingsmechanisme en de bevindingen uit onderzoeken naar embryofoetale ontwikkeling bij dieren kan Daurismo schade aan de foetus toebrengen wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw. Vrouwen die zwanger kunnen worden en dit geneesmiddel krijgen, moeten altijd effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met Daurismo en gedurende ten minste 30 dagen na de laatste dosis. Indien een vrouwelijke patiënt zwanger wordt, of een zwangerschap vermoedt tijdens de behandeling met Daurismo of gedurende de 30 dagen na de laatste dosis, moet ze haar zorgverlener onmiddellijk op de hoogte brengen (zie rubriek 4.4).

Mannen

Glasdegib kan aanwezig zijn in sperma. Mannelijke patiënten dienen geen sperma te doneren tijdens de behandeling met Daurismo en gedurende ten minste 30 dagen na de laatste dosis. Mannelijke patiënten met vrouwelijke partners dienen te worden ingelicht over het mogelijke risico op blootstelling via sperma en moeten altijd effectieve anticonceptie gebruiken, waaronder een condoom (met zaaddodend middel, indien beschikbaar), ook na een vasectomie, om blootstelling van een zwangere partner of een vrouwelijke partner die zwanger kan worden te vermijden tijdens de behandeling met Daurismo en gedurende ten minste 30 dagen na de laatste dosis. Mannelijke patiënten moeten hun zorgverlener onmiddellijk op de hoogte brengen indien hun vrouwelijke partner zwanger wordt tijdens de behandeling met Daurismo of gedurende de 30 dagen na de laatste dosis (zie rubriek 4.4).

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Daurismo bij zwangere vrouwen. Gebaseerd op het werkingsmechanisme en de bevindingen uit onderzoeken naar embryofetale ontwikkelingstoxiciteit bij dieren kan glasdegib schade aan de foetus toebrengen wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw (zie rubriek 5.3). Daurismo mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Er zijn geen onderzoeken bij de mens uitgevoerd om het effect te beoordelen van glasdegib op de melkproductie, de aanwezigheid in moedermelk of de effecten op het kind dat borstvoeding krijgt. Het is niet bekend of glasdegib en de metabolieten ervan in de moedermelk worden uitgescheiden. Gezien de kans op ernstige bijwerkingen van glasdegib bij kinderen die borstvoeding krijgen, wordt borstvoeding niet aanbevolen tijdens de behandeling met Daurismo en gedurende ten minste één week na de laatste dosis (zie rubriek 5.3).

Vruchtbaarheid

Gebaseerd op niet-klinische veiligheidsbevindingen heeft glasdegib het vermogen om de reproductiefunctie bij mannen te verminderen. Mannen dienen vóór aanvang van de behandeling met Daurismo advies in te winnen over effectief behoud van de vruchtbaarheid. Gebaseerd op het werkingsmechanisme kan Daurismo de vruchtbaarheid van vrouwen aantasten (zie rubriek 5.3).

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

Daurismo heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die last hebben van vermoeidheid of andere symptomen (bijv. spierkrampen, pijn, misselijkheid) die het reactievermogen beïnvloeden tijdens het gebruik van Daurismo dienen echter voorzichtig te zijn wanneer ze voertuigen besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het algemene veiligheidsprofiel van Daurismo is gebaseerd op gegevens uit klinische onderzoeken, waaronder Onderzoek 1 bij 84 patiënten met AML (N=75) en hoog-risico MDS (N=9). De mediane blootstelling aan Daurismo in de gegevensset bedroeg 75,5 dagen.

De vaakst gemelde bijwerkingen ($\geq 20\%$) bij patiënten die Daurismo kregen, waren anemie (45,2%), hemorragieën (45,2%), febriële neutropenie (35,7%), nausea (35,7%), verminderde eetlust (33,3%), vermoeidheid (30,9%), spierspasmen (30,9%), trombocytopenie (30,9%), pyrexie (29,7%), diarree (28,5%), pneumonie (28,5%), dysgeusie (26,1%), perifeer oedeem (26,1%), constipatie (25,0%), abdominale pijn (25,0%), rash (25,0%), dyspneu (25,0%), braken (21,4%) en gewicht verlaagd (20,2%).

De vaakst gemelde bijwerkingen die leidden tot dosisverlagingen bij patiënten die Daurismo kregen, waren spierspasmen (4,7%), vermoeidheid (3,5%), febriële neutropenie (3,5%), anemie (2,3%), trombocytopenie (2,3%) en electrocardiogram QT verlengd (2,3%). De vaakst gemelde bijwerkingen die leidden tot definitief staken van de behandeling bij patiënten die Daurismo kregen, waren pneumonie (5,9%), febriële neutropenie (3,5%) en nausea (2,3%).

Tabel met bijwerkingen

Tabel 6 geeft de bijwerkingen weer die met Daurismo werden gemeld. De bijwerkingen worden vermeld per systeem/orgaanklasse en frequentie categorie. De frequentie categorieën zijn gedefinieerd

als: zeer vaak ($\geq 1/10$) en vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen gerangschikt in volgorde van afnemende frequentie van alle graden.

Tabel 6: Bijwerkingen gemeld in klinische onderzoeken (N=84)

Systeem/orgaanklasse	Voorkeursterm	Alle graden		
		Frequentie	Alle graden (%)	Graad ≥ 3 (%)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Pneumonie	Zeer vaak	28,5	23,8
	Sepsis	Vaak	5,9	5,9
	Urineweginfectie	Vaak	5,9	1,1
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Anemie	Zeer vaak	45,2	41,6
	Febriële neutropenie	Zeer vaak	35,7	35,7
	Trombocytopenie	Zeer vaak	30,9	30,9
	Neutropenie	Zeer vaak	15,4	11,9
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust	Zeer vaak	33,3	3,5
Zenuwstelsel-aandoeningen	Dysgeusie ^a	Zeer vaak	26,1	0,0
Hartaandoeningen	Elektrocardiogram QT verlengd ^b	Vaak	8,3	3,5
	Atriale fibrillatie	Vaak	7,1	2,3
Bloedvat-aandoeningen	Hemorragieën ^c	Zeer vaak	45,2	11,9
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Dyspneu	Zeer vaak	25,0	7,1
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Nausea	Zeer vaak	35,7	2,3
	Diarree	Zeer vaak	28,5	4,7
	Constipatie	Zeer vaak	25,0	1,1
	Abdominale pijn ^d	Zeer vaak	25,0	0,0
	Braken	Zeer vaak	21,4	2,3
	Stomatitis	Vaak	4,7	0,0
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Rash ^e	Zeer vaak	25,0	2,3
	Alopecia	Zeer vaak	10,7	0,0
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Spierspasmen ^f	Zeer vaak	30,9	5,9
	Artralgie	Zeer vaak	11,9	0,0
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid	Zeer vaak	30,9	14,2
	Gewicht verlaagd	Zeer vaak	20,2	2,3
	Pyrexie	Zeer vaak	29,7	2,3
	Perifeer oedeem	Zeer vaak	26,1	0,0
Onderzoeken	Plaatjestelling verlaagd	Zeer vaak	16,6	16,6
	Wittebloedceltelling verlaagd	Zeer vaak	15,4	13,0
	Neutrofielentelling verlaagd	Zeer vaak	13,0	13,0

^a. Dysgeusie omvat de volgende voorkeurstermen: dysgeusie, ageusie.

^b. Elektrocardiogram QT verlengd omvat de volgende voorkeurstermen: elektrocardiogram QT verlengd, ventriculaire tachycardie.

^c. Hemorragieën omvat de volgende voorkeurstermen: petechiae, bloedneus, kneuzing, hematoom, intracraniale bloeding, purpura, rectale bloeding, anale bloeding, ecchymose, gastro-intestinale bloeding, bloedend tandvlees, hematurie, bloeding, mondbloeding, cerebrale bloeding, conjunctivabloeding, oogkneuzing, oogbloeding, maagbloeding, bloedbraken, haemoptysis, hemorroidale bloeding, hematoom op

- implantatieplaats, injectieplaatskneuzing, retroperitoneaal hematoom, subarachnoïdale bloeding, trombotische trombocytopenische purpura, tracheale bloeding, urethrale bloeding.
- d. Abdominale pijn omvat de volgende voorkeurstermen: abdominale pijn, bovenbuikpijn, onderbuikpijn.
- e. Rash omvat de volgende voorkeurstermen: erytheem, pruritus, rash, rash maculeus, rash maculo-papuleus, rash pruritus.
- f. Spierspasmen omvat de volgende voorkeurstermen: spiercontracties onwillekeurig, spierspasmen, gespannen spieren, skeletspierstelselpijn, myalgie.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Spierspasmen

In Onderzoek 1 werden spierspasmen (alle graden) gemeld bij 22,6% van de patiënten in de groep met Daurismo in combinatie met een lage dosis cytarabine, vergeleken met 4,8% in de groep met alleen een lage dosis cytarabine. Spierspasmen van graad 3 en 4 werden gemeld bij 4,7% van de patiënten in de groep met Daurismo in combinatie met een lage dosis cytarabine, vergeleken met geen van de patiënten in de groep met alleen een lage dosis cytarabine.

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

Er bestaat geen specifiek antidotum voor Daurismo. De behandeling van een overdosering van Daurismo dient te bestaan uit een symptomatische behandeling en ECG- bewaking.

Glasdegib werd in klinische onderzoeken toegediend in een dosis van maximaal 640 mg/dag. De gemelde dosisbeperkende toxiciteiten waren nausea, braken, dehydratie, hypotensie, vermoeidheid, duizeligheid, hypoxie, pleurale effusie en perifeer oedeem.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, andere antineoplastische middelen, ATC-code: L01XJ03

Werkingsmechanisme

Glasdegib is een remmer van de Hedgehog (Hh)-signaaltransductieroute die bindt aan Smoothed (SMO), een transmembraaneiwit, wat leidt tot een verminderde *Glioma-Associated Oncogene* (GLI)-transcriptiefactoractiviteit en *downstream* signaaltransductie. Hh-sigtaaltransductie is nodig voor de instandhouding van een leukemische stamcel (LSC)-populatie, dus doordat glasdegib aan SMO bindt en SMO remt, dalen de GLI1-spiegels in AML-cellen en daalt het leukemie-initiërend potentieel van AML-cellen. Hh-sigtaaltransductie is ook betrokken bij resistentie tegen chemotherapie en gerichte behandeling. In een preklinisch model van AML remde glasdegib in combinatie met een lage dosis cytarabine toenames in tumoromvang in grotere mate dan alleen glasdegib of een lage dosis cytarabine. Het werkingsmechanisme van de combinatie wordt echter nog niet volledig begrepen.

Cardiale elektrofysiologie

Verlenging van het voor de hartslag gecorrigeerde QT (QTc)-interval werd waargenomen bij patiënten behandeld met Daurismo in een suprathérapeutische dosis van >270 mg. Het effect van toediening van glasdegib op het gecorrigeerde QT-interval werd geëvalueerd in een gerandomiseerd, dubbelblind, 4-weg cross-over, met placebo en open-label moxifloxacin gecontroleerd onderzoek met een

enkelvoudige dosis bij 36 gezonde proefpersonen. Bij therapeutische plasmaconcentraties (bereikt met een enkelvoudige dosis van 150 mg) bedroeg de grootste, voor placebo en voor de uitgangswaarde gecorrigeerde verandering in het QT-interval 8,03 msec (90%-BI: 5,85; 10,22 msec). Bij ongeveer tweemaal de therapeutische concentratie (supratherapeutisch, bereikt met een enkelvoudige dosis van 300 mg), bedroeg de verandering in het QTc-interval 13,43 msec (95%-BI: 11,25; 15,61 msec). Moxifloxacin (400 mg), gebruikt als positief controlemiddel, vertoonde een gemiddelde verandering in het QTc-interval ten opzichte van de uitgangswaarde van 13,87 msec. Geen van de proefpersonen voldeed aan het categorische criterium van een absoluut gecorrigeerd QT-interval van ≥ 480 msec of een stijging ten opzichte van de uitgangswaarde in het gecorrigeerde QT-interval van ≥ 30 msec na het krijgen van een behandeling. Geen van de ECG-afwijkingen werd als klinisch significant beschouwd of gemeld als bijwerking door de onderzoeker (zie rubriek 4.4).

Daarnaast werden seriële, drievoudige ECG's gemaakt na een enkelvoudige en meervoudige toediening ter evaluatie van het effect van glasdegib als monotherapie op het gecorrigeerde QT-interval bij 70 patiënten met gevorderde kanker (eenmaal daags 5 mg tot 640 mg). Gebaseerd op de blootstelling-responsanalyse bedroeg de geschatte gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in het QTc-interval 5,30 msec (95%-BI: 4,40; 6,24 msec) bij de gemiddelde waargenomen C_{max} bij *steady state* na toediening in de aanbevolen dosering van eenmaal daags 100 mg glasdegib.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Daurismo in combinatie met een lage dosis cytarabine werd onderzocht in een multicentrisch, gerandomiseerd, open-label fase 2-onderzoek (Onderzoek 1) bij in totaal 132 patiënten, onder wie 116 patiënten met nog niet behandelde *de novo* of secundaire AML die niet in aanmerking kwamen voor intensieve chemotherapie zoals gedefinieerd, omdat zij ten minste aan één van de volgende criteria voldeden: a) leeftijd ≥ 75 jaar, b) ernstige hartziekte, c) *Eastern Cooperative Oncology Group*- (ECOG-) prestatiestatus in de uitgangssituatie van 2 of d) serumcreatinine in de uitgangssituatie $> 1,3$ mg/dl. Patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 naar Daurismo (eenmaal daags 100 mg oraal) in combinatie met een lage dosis cytarabine (tweemaal daags 20 mg subcutaan op dag 1 tot en met 10 van de 28-daagse cyclus) (n=78) of alleen een lage dosis cytarabine (n=38) in 28-daagse cycli tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Patiënten werden bij de randomisatie gestratificeerd naar prognostische risicofactor (hoog/intermediair of laag) gebaseerd op cytogenetica.

De demografische kenmerken en ziektekenmerken in de uitgangssituatie worden weergegeven in tabel 7. De twee behandelingsgroepen waren over het algemeen in evenwicht wat betreft de demografische kenmerken en ziektekenmerken in de uitgangssituatie. In beide behandelingsgroepen had 40% van de AML-patiënten een laag cytogenetisch risico en had 60% een hoog/intermediair cytogenetisch risico.

De werkzaamheid werd vastgesteld aan de hand van een verbetering in de totale overleving (OS, *overall survival*, gedefinieerd als de periode van de datum van randomisatie tot overlijden ongeacht de oorzaak) in de groep met Daurismo en een lage dosis cytarabine, vergeleken met alleen een lage dosis cytarabine. Na een mediane follow-up van ongeveer 20 maanden met 81% waargenomen sterfgevallen was de groep met Daurismo in combinatie met een lage dosis cytarabine superieur aan alleen een lage dosis cytarabine bij AML-patiënten (figuur 1). De werkzaamheidsresultaten worden weergegeven in tabel 8.

Tabel 7. Demografische kenmerken en ziektekenmerken in de uitgangssituatie van patiënten met AML

Demografische kenmerken en ziektekenmerken	Daurismo in combinatie met een lage dosis cytarabine (N=78)	Alleen een lage dosis cytarabine (N=38)
Demografische kenmerken		
Leeftijd		
Mediaan (min., max.) (in jaren)	77 (64, 92)	76 (58, 83)
≥75 jaar N (%)	48 (62)	23 (61)
Geslacht, N (%)		
Man	59 (76)	23 (61)
Vrouw	19 (24)	15 (39)
Etnische herkomst, N (%)		
Kaukasisch	75 (96)	38 (100)
Negroïde of Afro-Amerikaans	1 (1)	0 (0)
Aziatisch	2 (3)	0 (0)
Ziektekenmerken		
Ziektegeschiedenis, N (%)		
<i>De novo</i> AML	38 (49)	18 (47)
Secundaire AML	40 (51)	20 (53)
Eerder gebruik van een hypomethylerend middel (decitabine of azacitidine), N (%)	11 (14)	6 (16)
ECOG-PS^a, N (%)		
0 tot 1	36 (46)	20 (53)
2	41 (53)	18 (47)
Status cytogenetisch risico, N (%)		
Hoog/intermediair	49 (63)	21 (55)
Laag	29 (37)	17 (45)
Ernstige hartaandoening in de uitgangssituatie, N (%)	52 (67)	20 (53)
Serumcreatinine in de uitgangssituatie >1,3 mg/dl, N (%)	15 (19)	5 (13)

Afkortingen: AML=acute myeloïde leukemie; ECOG-PS=*Eastern Cooperative Oncology Group*-prestatiestatus; N=aantal patiënten.

^a De uitgangswaarde voor de ECOG-PS werd niet gerapporteerd voor één patiënt in de groep met Daurismo in combinatie met een lage dosis cytarabine.

Tabel 8. Werkzaamheidsresultaten bij AML uit Onderzoek 1

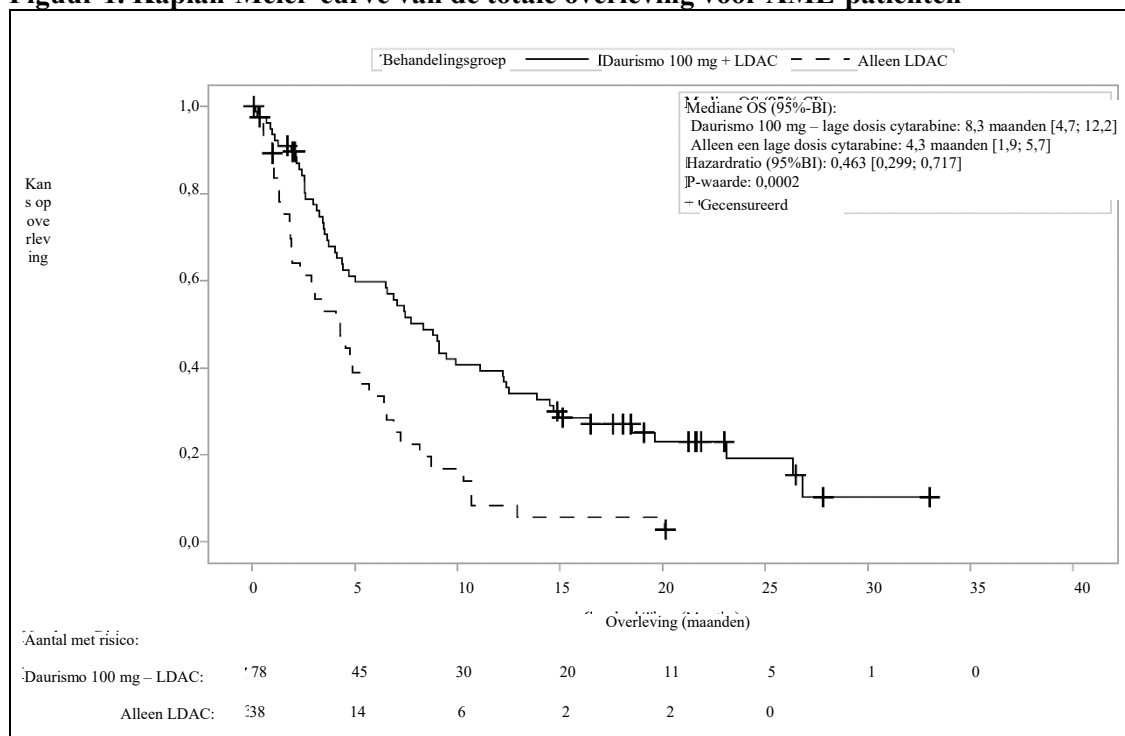
Eindpunt/onderzoekspopulatie	Daurismo in combinatie met een lage dosis cytarabine	Alleen een lage dosis cytarabine
OS in de AML-onderzoekspopulatie	N=78	N=38
Mediane overleving, maanden (95%-BI)	8,3 (4,7; 12,2)	4,3 (1,9; 5,7)
Hazardratio (95%-BI) ^a	0,463 (0,299; 0,717)	
p-waarde ^b	0,0002	
OS in de <i>de novo</i> AML-onderzoekspopulatie	N=38	N=18
Mediane overleving, maanden (95%-BI)	6,6 (3,7; 12,4)	4,3 (1,3; 10,7)
Hazardratio (95%-BI) ^a	0,670 (0,362; 1,239)	
p-waarde ^b	0,0991	
OS in de secundaire AML-onderzoekspopulatie	N=40	N=20
Mediane overleving, maanden (95%-BI)	9,1 (4,4; 16,5)	4,1 (1,5; 6,4)
Hazardratio (95%-BI) ^a	0,287 (0,151; 0,548)	
p-waarde ^b	<0,0001	
Groep met hoog/intermediair cytogenetisch risico	N=49	N=21
Mediane overleving, maanden (95%-BI)	11,1 (7,1; 14,9)	4,4 (1,8; 8,7)
Hazardratio (95%-BI) ^a	0,417 (0,233; 0,744)	
p-waarde ^b	0,0011	
Groep met laag cytogenetisch risico	N=29	N=17
Mediane overleving, maanden (95%-BI)	4,4 (3,4; 9,1)	3,1 (1,1; 6,4)
Hazardratio (95%-BI) ^a	0,528 (0,273; 1,022)	
p-waarde ^b	0,0269	

Afkortingen: AML=acute myeloïde leukemie; BI=betrouwbaarheidsinterval; N=aantal patiënten; OS=totale overleving (*overall survival*).

^a. Hazardratio (Daurismo in combinatie met een lage dosis cytarabine/alleen een lage dosis cytarabine) gebaseerd op een Cox-regressiemodel (*proportional hazards model*) gestratificeerd naar prognosestratum.

^b. 1-zijdige p-waarde van gestratificeerde log-ranktoets gebaseerd op cytogenetisch risico.

Figuur 1. Kaplan-Meier-curve van de totale overleving voor AML-patiënten



Afkortingen: BI=betrouwbaarheidsinterval; LDAC=lage dosis cytarabine; OS=totale overleving (*overall survival*).

De verbetering in OS was consistent in alle van tevoren gespecificeerde subgroepen naar cytogenetisch risico.

Gebaseerd op de door de onderzoeker gerapporteerde respons werd een numeriek hoger percentage complete respons (CR) (gedefinieerd als absoluut aantal neutrofielen $\geq 1.000/\mu\text{l}$, aantal bloedplaatjes $\geq 100.000/\mu\text{l}$, $< 5\%$ beenmergblasten, transfusieonafhankelijk en geen extramedullaire ziekte) bereikt voor AML-patiënten in de groep met Daurismo in combinatie met een lage dosis cytarabine (17,9% [95%-BI: 9,4%; 26,5%]) vs. de groep met alleen een lage dosis cytarabine (2,6% [95%-BI: 0,0%; 7,7%]).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Daurismo in alle subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van AML (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrich gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na een enkelvoudige dosis van 100 mg glasdegib wordt de maximale concentratie in het plasma snel bereikt met een mediane T_{max} van 2 uur. Na herhaalde toediening van eenmaal daags 100 mg tot *steady state* varieerde de mediane T_{max} van glasdegib van ongeveer 1,3 uur tot 1,8 uur.

Effect van voedsel

Na orale toediening van glasdegib-tabletten bedraagt de gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid 77,1% vergeleken met intraveneuze toediening. Toediening van glasdegib met een vetrijke, calorierijke maaltijd resulteerde in een 16% lagere blootstelling (AUC_{inf}) dan een nacht vasten. De invloed van voedsel op de farmacokinetiek van glasdegib wordt niet als klinisch relevant beschouwd. Glasdegib kan met of zonder voedsel worden toegediend.

Na toediening van eenmaal daags 100 mg glasdegib bedroeg het gemiddelde (variatiecoëfficiënt, %VC) van de C_{max} van glasdegib 1,252 ng/ml (44%) en van de AUC_{tau} 17,210 ng•u/ml (54%) bij patiënten met kanker.

Distributie

Glasdegib wordt *in vitro* voor 91% gebonden aan menselijke plasma-eiwitten. Het gemiddelde (%VC) schijnbare distributievolume (V_z/F) bedroeg 188 (20) liter na een enkelvoudige dosis van 100 mg glasdegib bij patiënten met hematologische maligniteiten.

Biotransformatie

De primaire metabole routes voor glasdegib bestaan uit N-demethylatie, glucuronidatie, oxidatie en dehydrogenatie. In plasma waren de N-desmethyl- en N-glucuronidemetabolieten van glasdegib verantwoordelijk voor respectievelijk 7,9% en 7,2% van de circulerende radioactiviteit. Andere metabolieten in het plasma waren elk verantwoordelijk voor <5% van de circulerende radioactiviteit.

In-vitro-onderzoeken naar interacties

In-vitro-onderzoeken naar CYP-remming en -inductie

In-vitro-onderzoeken hebben uitgewezen dat glasdegib geen remmer is van CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4/5 bij klinisch relevante concentraties. *In-vitro*-onderzoeken hebben uitgewezen dat glasdegib geen inductor is van CYP1A2, CYP2B6 of CYP3A4 bij klinisch relevante concentraties.

In-vitro-onderzoeken naar UGT-remming

In-vitro-onderzoeken hebben uitgewezen dat glasdegib geen remmer is van uridinedifosfaat-glucuronosyltransferase (UGT)1A4, UGT1A6, UGT2B7 en UGT2B15 bij klinisch relevante concentraties. Glasdegib kan het vermogen hebben om UGT1A1 en mogelijk UGT1A9 te remmen, maar klinisch relevante geneesmiddeleninteracties worden niet verwacht.

In-vitro-onderzoeken naar remming van organisch-anion- en -kationtransporteiwitten

In-vitro-onderzoeken hebben uitgewezen dat glasdegib geen remmer is van organisch-aniontransporterend polypeptide (OATP)1B1, OATP1B3, organisch-aniontransporteiwit (OAT)1, OAT3 en organisch-kationtransporteiwit (OCT)2 bij klinisch relevante concentraties.

Eliminatie

De gemiddelde (\pm SD) plasmahalfwaardetijd van glasdegib bedroeg na een enkelvoudige dosis glasdegib van 100 mg bij patiënten 17,4 \pm 3,7 uur. De geometrisch gemiddelde orale klaring na meerdere toedieningen bedroeg 6,45 l/u. Na orale toediening van een radioactief gemerkte dosis van 100 mg glasdegib aan gezonde proefpersonen werd gemiddeld 48,9% en 41,7% van de toegediende radioactiviteit teruggevonden in respectievelijk de urine en de feces. De totale gemiddelde massabalans van de toegediende radioactiviteit in de uitscheidingsproducten bedroeg 90,6%. Onveranderd glasdegib was de belangrijkste component in humaan plasma, verantwoordelijk voor 69,4% van het totaal aan geneesmiddelgerelateerde stoffen. Onveranderd glasdegib dat werd teruggevonden in de urine en feces was verantwoordelijk voor respectievelijk 17,2% en 19,5% van de dosis.

Lineariteit/non-lineariteit

De systemische glasdegibblootstelling bij *steady state* (C_{max} en AUC_{tau}) nam in het doseringsbereik van eenmaal daags 5 mg tot 600 mg evenredig toe met de dosis.

Speciale populaties

Verminderde leverfunctie

Gegevens van een specifiek farmacokinetisch onderzoek hebben aangetoond dat de plasmablootstellingen voor totaal glasdegib (AUC_{inf} en C_{max}) bij proefpersonen met een normale leverfunctie en proefpersonen met een matig verminderde leverfunctie (Child-Pugh-klasse B) vergelijkbaar waren, terwijl de geometrisch gemiddelde AUC_{inf} - en C_{max} -waarden respectievelijk 24% en 42% lager waren voor proefpersonen met een ernstig verminderde leverfunctie (Child-Pugh-klasse C) dan voor de groep met een normale leverfunctie. De blootstelling aan ongebonden glasdegib (ungebonden AUC_{inf}) is met respectievelijk 18% en 16% verhoogd bij proefpersonen met een matig en ernstig verminderde leverfunctie, in vergelijking met proefpersonen met een normale leverfunctie. De maximale blootstelling aan ongebonden glasdegib (ungebonden C_{max}) nam toe met 1% bij een matig verminderde leverfunctie en nam af met 11% bij een ernstig verminderde leverfunctie, in vergelijking met proefpersonen met een normale leverfunctie. Deze veranderingen worden niet als klinisch relevant beschouwd.

Verminderde nierfunctie

Gegevens van een specifiek farmacokinetisch onderzoek bij proefpersonen met een verminderde nierfunctie in verschillende graden wijzen uit dat de totale glasdegibblootstelling (AUC_{inf}) met 105% en 102% toenam bij respectievelijk een matig verminderde ($30 \text{ ml/min} \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min}$) en ernstig verminderde ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min}$) nierfunctie, in vergelijking met proefpersonen met een normale ($\text{eGFR} \geq 90 \text{ ml/min}$) nierfunctie. De maximale glasdegibblootstelling (C_{max}) nam met 37% en 20% toe bij proefpersonen met respectievelijk een matig en ernstig verminderde nierfunctie, in vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie. Deze veranderingen worden niet als klinisch relevant beschouwd.

Ouderen

Bij patiënten die werden toegewezen aan behandeling met Daurismo in combinatie met een lage dosis cytarabine ($n=88$; Onderzoek 1) was 97,7% van de patiënten 65 jaar of ouder en 60,2% van de patiënten 75 jaar of ouder. In Onderzoek 1 waren niet voldoende patiënten onder de 65 jaar opgenomen om verschillen in bijwerkingen met de patiënten van 65 jaar en ouder in kaart te brengen.

Leeftijd, etnische herkomst, geslacht en lichaamsgewicht

Er zijn beperkte gegevens bij patiënten jonger dan 65 jaar. Farmacokinetische populatieanalyses bij volwassen patiënten ($n=269$) wijzen uit dat er geen klinisch relevante effecten van leeftijd, geslacht, etnische herkomst of lichaamsgewicht op de farmacokinetiek van glasdegib zijn.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De belangrijkste bevindingen met betrekking tot de doelorganen na herhaalde orale toediening van glasdegib bij ratten en honden gedurende respectievelijk maximaal 26 en 39 weken waren de nieren (degeneratie/necrose) bij de rat en de hond, de lever (necrose/ontsteking) alleen bij de hond, en de testes (degeneratie), groeiende snijtanden (necrose/gebroken), groeiend bot (gedeeltelijke tot volledige sluiting van de epifyse) en perifere zenuwen (axonale degeneratie) alleen bij de rat. Aanvullende klinische waarnemingen van alopecia, gewichtsverlies en spiertremoren/spiertrekkingen, bekend als klasse-effecten van SMO-remmers, werden bij beide soorten waargenomen. Deze systemische toxiciteiten waren over het algemeen dosisafhankelijk en werden waargenomen bij blootstellingen van ongeveer $0,03$ tot 8 keer de klinisch relevante blootstelling gebaseerd op niet-klinische met klinische vergelijking van de waargenomen ongebonden AUC bij de aanbevolen klinische dosering van eenmaal daags 100 mg.

Volledige reversibiliteit van toxiciteiten aan de nieren (degeneratie/necrose), perifere zenuwen (axonale degeneratie), tubuli seminiferi (testiculaire degeneratie) en de klinische waarnemingen van spiertremoren/spiertrekkingen werd aangetoond na 16 weken herstel, terwijl gedeeltelijk herstel werd aangetoond in de lever (necrose/ontsteking). De waarneming van alopecia, bot- en gebitsafwijkingen en testiculaire hypospermatogenese herstelde niet. Daarnaast werd met behulp van telemetrie QTc-verlenging vastgesteld bij honden bij ongebonden C_{max} -blootstellingen van ongeveer 4 keer de

waargenomen ongebonden C_{max} -blootstelling bij de aanbevolen klinische dosering van eenmaal daags 100 mg.

Glasdegib was *in vitro* niet mutageen in de bacteriële reverse mutatie- (Ames-) test en was niet clastogeen in de *invitro*-test op chromosomale afwijkingen bij humane lymfocyten. Glasdegib was niet clastogeen of aneugeen in de micronucleustest bij de rat.

Met glasdegib zijn geen carcinogeniteitsonderzoeken uitgevoerd.

In onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij de rat omvatten de bevindingen die werden waargenomen in het mannelijke reproductiesysteem nadelige testiculaire veranderingen met glasdegib in doses van ≥ 50 mg/kg/dag, bestaand uit minimale tot ernstige hypospermatogenese gekenmerkt door gedeeltelijk tot volledig verlies van spermatogonia, spermatocyten en spermatiden, en testiculaire degeneratie. Hypospermatogenese herstelde niet, maar testiculaire degeneratie wel. De dosis waarbij nadelige testiculaire effecten werden waargenomen bij mannetjesratten werd vastgesteld op 50 mg/kg/dag met bijbehorende systemische blootstellingen die ongeveer 8 keer hoger waren dan de systemische blootstellingen die in verband worden gebracht met de waargenomen blootstelling bij de mens bij de dosis van eenmaal daags 100 mg (gebaseerd op de ongebonden AUC bij de respectievelijke soorten). De veiligheidsmarge voor de NOAEL (10 mg/kg/dag) bedraagt 0,6, dus lager dan klinisch relevant.

In onderzoeken naar embryofetale ontwikkelingstoxiciteit bij ratten en konijnen was glasdegib ernstig toxisch voor de conceptus, zoals aangetoond door volledige resorptie en/of abortus van foetussen en door teratogene effecten bij lagere dosisniveaus. De teratogene effecten bestonden uit craniofaciale misvormingen, misvormde ledematen, poten/tenen, romp en staart, dilatatie van de hersenen, afwijkend gepositioneerde/misvormde ogen, misvormde kop, kleine tong, afwezig(e) gehemelte, tanden en ingewanden, diafragmabreuk, oedeem, persisterende truncus arteriosus, hartdefecten, afwezige long, afwezige luchtpijp, rib- en wervelafwijkingen, en misvormde of afwezige structuren in het appendiculaire skelet (met name de pijpbeenderen). Ernstige ontwikkelingsmisvormingen werden waargenomen bij maternale systemische blootstellingen die lager waren dan de relevante blootstelling bij de mens in de aanbevolen dosering van eenmaal daags 100 mg.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Natriumzetmeelglycolaat
Microkristallijne cellulose (E460(i))
Calciumwaterstoffosfaat (watervrij) (E341(ii))
Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling

Lactosemonohydraat
Hypromellose (E464)
Titaandioxide (E171)
Macrogol (E1521)
Triacetine (E1518)
IJzeroxide geel (E172)
IJzeroxide rood (E172) (alleen 100 mg tabletten)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen van PVC (polyvinylchloride) verzegeld met aluminiumfolie met 10 filmomhulde tabletten of fles van hogedichtheidspolyethyleen (HDPE) met sluiting van polypropyleen met 30 of 60 filmomhulde tabletten.

Daurismo 25 mg filmomhulde tabletten

Eén doos bevat 60 filmomhulde tabletten in 6 blisterverpakkingen.

Eén doos bevat 60 filmomhulde tabletten in een HDPE-fles.

Daurismo 100 mg filmomhulde tabletten

Eén doos bevat 30 filmomhulde tabletten in 3 blisterverpakkingen.

Eén doos bevat 30 filmomhulde tabletten in een HDPE-fles.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

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

Daurismo 25 mg filmomhulde tabletten

EU/1/20/1451/001

EU/1/20/1451/002

Daurismo 100 mg filmomhulde tabletten

EU/1/20/1451/003

EU/1/20/1451/004

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 juni 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Duitsland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
 - steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat in iedere lidstaat waar Daurismo in de handel wordt gebracht alle mannelijke patiënten een patiëntenwaarschuwingskaart van hun voorschrijvende arts krijgen. De patiëntenwaarschuwingskaart dient de volgende elementen te bevatten:

- Glasdegib kan aanwezig zijn in sperma, waardoor er een potentieel risico is op reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

- Effectieve anticonceptie (condoom met zaaddodend middel, indien beschikbaar) dient te worden gebruikt, ook na een vasectomie, en gedurende ten minste 30 dagen na de laatste dosis, vanwege het potentiële risico voor vrouwelijke partners van mannelijke patiënten om via sperma te worden blootgesteld aan glasdegib
- Het belang voor een vrouwelijke patiënt of voor een vrouwelijke partner van een mannelijke patiënt om een zorgverlener te informeren zodra een zwangerschap wordt vermoed
- Een herinnering om geen sperma te doneren tijdens het gebruik van Daurismo en ook niet tot 30 dagen na de laatste dosis
- Een aanbeveling om voorafgaand aan de behandeling met glasdegib advies te vragen over effectief behoud van vruchtbaarheid voor mannen

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS – 25 MG TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Daurismo 25 mg filmomhulde tabletten
glasdegib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat glasdegibmaleaat, equivalent aan 25 mg glasdegib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose (zie de bijsluiters voor meer informatie).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiters.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

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

EU/1/20/1451/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Daurismo 25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKETTEN FLES – 25 MG TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Daurismo 25 mg filmomhulde tabletten
glasdegib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat glasdegibmaleaat, equivalent aan 25 mg glasdegib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose (zie de bijsluiters voor meer informatie).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiters.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

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

EU/1/20/1451/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Daurismo 25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN – 25 MG TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Daurismo 25 mg tabletten
glasdegib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG (als logo van de vergunninghouder)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS – 100 MG TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Daurismo 100 mg filmomhulde tabletten
glasdegib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat glasdegibmaleaat, equivalent aan 100 mg glasdegib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose (zie de bijsluiter voor meer informatie).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

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

EU/1/20/1451/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Daurismo 100 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET FLES – 100 MG TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Daurismo 100 mg filmomhulde tabletten
glasdegib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat glasdegibmaleaat, equivalent aan 100 mg glasdegib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose (zie de bijsluiters voor meer informatie).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiters.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

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

EU/1/20/1451/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Daurismo 100 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN – 100 MG TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Daurismo 100 mg tabletten
glasdegib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG (als logo van de vergunninghouder)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Daurismo 25 mg filmomhulde tabletten Daurismo 100 mg filmomhulde tabletten glasdegib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Daurismo en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Daurismo en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Daurismo is een geneesmiddel tegen kanker dat de werkzame stof glasdegib bevat.

Daurismo wordt gebruikt in combinatie met een ander geneesmiddel tegen kanker, cytarabine, voor de behandeling van volwassenen met een nieuw gediagnosticeerde bloedkanker die acute myeloïde leukemie (AML) wordt genoemd.

Hoe Daurismo werkt

Bij AML maken kankercellen die stamcellen worden genoemd, constant nieuwe leukemische kankercellen aan. Daurismo werkt door een belangrijk proces in deze stamcellen, de Hedgehog (Hh)-signaalroute genoemd, te blokkeren. Hierdoor neemt het vermogen van de stamcellen om nieuwe kankercellen te maken af. Door de Hh-signalroute te blokkeren, kan Daurismo kankercellen ook gevoeliger maken voor een geneesmiddel tegen kanker, cytarabine, dat wordt gebruikt om AML te behandelen. Het combineren van Daurismo met het geneesmiddel cytarabine kan de periode dat patiënten waarschijnlijk blijven leven verlengen door de groei van de kanker te beperken en mogelijk door het afsterven van kankercellen te bevorderen.

Heeft u nog vragen over hoe Daurismo werkt of waarom u dit geneesmiddel krijgt voorgeschreven? Neem dan contact op met uw arts.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt:

- als u of uw partner zwanger kan worden (zie rubriek “Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid”).
- als u ooit een verlenging van het QT-interval (een verandering in de elektrische activiteit van het hart die ernstige onregelmatige hartritmes kan veroorzaken) heeft gehad of als u weet dat u een risico op de aandoening loopt.
- als u andere geneesmiddelen gebruikt waarover men u heeft verteld dat ze het QT-interval kunnen verlengen.
- als bloedtests aantonen dat u afwijkende gehalten elektrolyten (bijv. calcium, magnesium, kalium) heeft.
- als u nierproblemen heeft.
- als u in het verleden last van spierkrampen of spierzwakte heeft gehad.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts terwijl u dit geneesmiddel gebruikt:

- als uw spieren pijn doen of als u onverklaarde spierkrampen of spierzwakte heeft tijdens de behandeling met Daurismo. Het is mogelijk dat uw arts uw dosis moet veranderen, of uw behandeling tijdelijk of definitief moet stopzetten.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Daurismo mag niet worden gebruikt bij patiënten jonger dan 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Daurismo nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen en voor kruidengeneesmiddelen. Dit is omdat Daurismo invloed kan hebben op de manier waarop sommige andere geneesmiddelen werken. Sommige andere geneesmiddelen kunnen invloed hebben op de manier waarop Daurismo werkt.

Vooraf de volgende geneesmiddelen kunnen het risico op bijwerkingen met Daurismo verhogen:

- boceprevir – een geneesmiddel dat wordt gebruikt om hepatitis C te behandelen.
- cobicistat, ritonavir, telaprevir – geneesmiddelen die worden gebruikt om een hiv-infectie te behandelen.
- itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol – geneesmiddelen die worden gebruikt om schimmelinfecties te behandelen.
- troleandomycine – een geneesmiddel dat wordt gebruikt om bacteriële infecties te behandelen.
- conivaptan – een geneesmiddel dat wordt gebruikt om een verstoord evenwicht tussen water en zout te reguleren.
- amiodaron, disopyramide, dofetilide, ibutilide, sotalol, quinidine – geneesmiddelen die worden gebruikt om hartproblemen te behandelen.
- droperidol, haloperidol, pimozide – geneesmiddelen die worden gebruikt om psychotische ziekten te behandelen.
- moxifloxacin – een geneesmiddel dat wordt gebruikt om een bepaald soort bacteriële infecties te behandelen.
- methadon – een geneesmiddel dat wordt gebruikt om pijn te behandelen en om verslaving aan opioïden te behandelen.

De volgende geneesmiddelen kunnen de werkzaamheid van Daurismo verminderen:

- carbamazepine, fenytoïne, anti-epileptica – geneesmiddelen die worden gebruikt om epileptische aanvallen (insulten) te behandelen.
- rifampicine – een geneesmiddel dat wordt gebruikt om tuberculose (tbc) te behandelen.
- sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) – een kruidenmiddel dat wordt gebruikt om lichte depressie en angst te behandelen.
- enzalutamide – een geneesmiddel dat wordt gebruikt om prostaatkanker te behandelen.
- mitotaan – een geneesmiddel dat wordt gebruikt om bijniertkanker te behandelen.

- bosentan – een geneesmiddel dat wordt gebruikt om hoge bloeddruk te behandelen.
- efavirenz, etravirine – geneesmiddelen die worden gebruikt om een hiv-infectie te behandelen.
- modafinil – een geneesmiddel dat wordt gebruikt om slaapstoornissen te behandelen.
- nafcilline – een geneesmiddel dat wordt gebruikt om bepaalde soorten bacteriële infecties te behandelen.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Drink geen grapefruitsap en eet geen grapefruit tijdens de behandeling met Daurismo, omdat dat de hoeveelheid Daurismo in uw lichaam kan veranderen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Zwangerschap

U mag niet zwanger worden terwijl u Daurismo inneemt en u mag het niet innemen als u zwanger bent. Daurismo kan ernstige geboortefwijkingen bij baby's veroorzaken of leiden tot de dood van een ongeboren baby.

Uw arts zal u meer informatie geven over de effecten van Daurismo op de ongeboren baby en zal een zwangerschapstest uitvoeren voordat u het geneesmiddel begint in te nemen.

U moet onmiddellijk contact opnemen met uw arts als u of uw partner zwanger wordt of vermoedt dat u zwanger kan zijn tijdens de behandeling en gedurende 30 dagen na uw laatste dosis Daurismo. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Anticonceptie bij vrouwen en mannen

Vrouwen

U moet altijd een effectief voorbehoedsmiddel (anticonceptie) gebruiken tijdens het gebruik van Daurismo en gedurende ten minste 30 dagen na de laatste dosis Daurismo. Neem contact op met uw arts over voorbehoedsmiddelen die geschikt zijn voor u en uw partner.

Mannen

Mannen moeten altijd effectieve anticonceptie gebruiken, waaronder condooms (met zaaddodend middel, indien beschikbaar), ook als u een sterilisatieoperatie heeft gehad, tijdens het gebruik van Daurismo en gedurende ten minste 30 dagen na de laatste dosis Daurismo.

U mag op geen enkel moment sperma doneren tijdens het gebruik van Daurismo en gedurende ten minste 30 dagen na uw laatste dosis.

Borstvoeding

Geef geen borstvoeding tijdens het gebruik van Daurismo of gedurende één week na de laatste dosis Daurismo. Het is niet bekend of Daurismo in de moedermelk wordt uitgescheiden en schade aan uw baby toebrengt.

Vruchtbaarheid

Daurismo kan de vruchtbaarheid van mannen en vrouwen aantasten. Neem contact op met uw arts over behoud van de vruchtbaarheid voordat u Daurismo inneemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Als u zich moe voelt, spierkrampen of pijn krijgt of misselijk wordt tijdens de behandeling met Daurismo, wees dan extra voorzichtig wanneer u een voertuig bestuurt of machines gebruikt.

Daurismo bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (minder dan 23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Daurismo bevat lactose

Dit geneesmiddel bevat lactose (aanwezig in melk of melkproducten).

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem Daurismo eenmaal per dag in, elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip. Neem dit geneesmiddel altijd precies in zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is eenmaal per dag één tablet van 100 mg, ingenomen via de mond met of zonder voedsel.

Als u bepaalde bijwerkingen krijgt terwijl u Daurismo inneemt (zie rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen”), kan uw arts uw dosis verlagen of de behandeling tijdelijk of definitief stopzetten.

Als u braakt na het innemen van Daurismo

Als u braakt na het innemen van een dosis Daurismo, neem dan geen extra dosis, maar neem uw volgende dosis gewoon op het gebruikelijke tijdstip in.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk te veel tabletten inneemt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. U heeft mogelijk dringende medische hulp nodig.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een tablet vergeet in te nemen, neem de tablet dan in zo gauw u eraan denkt. Sla de dosis over wanneer het langer dan 10 uur geleden is sinds het geplande tijdstip van inname. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van Daurismo, tenzij uw arts zegt dat u moet stoppen.

Het is belangrijk om Daurismo elke dag in te nemen, zolang als uw arts u dat voorschrijft. Als u het geneesmiddel niet kunt innemen zoals uw arts heeft voorgeschreven, of als u denkt dat u het niet meer nodig heeft, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Daurismo kan ernstige geboortefwijkingen veroorzaken. Het kan ook leiden tot de dood van een baby vóór of kort na de geboorte. U mag niet zwanger worden tijdens het gebruik van dit geneesmiddel (zie rubriek 2, “Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?”).

Andere bijwerkingen van Daurismo, in combinatie met cytarabine, zijn:

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- laag hemoglobinegehalte
- bloeding
- koorts

- misselijkheid
- verlies van eetlust
- spierpijn
- vermoeid gevoel
- daling in het aantal bloedplaatjes in het bloed
- diarree
- longontsteking
- verandering in smaak
- zwelling van armen en benen
- verstopping (obstipatie)
- buikpijn
- huiduitslag
- kortademigheid
- braken
- gewichtsverlies
- daling in het aantal witte bloedcellen
- daling in het aantal van een type witte bloedcellen (neutrofielen)
- gewrichtspijn
- haaruitval

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- veranderingen in de elektrische activiteit van het hart
- hartkloppingen
- bloedvergiftiging
- brandend gevoel bij het plassen en vaak en dringend moeten plassen (kunnen de symptomen van een urineweginfectie zijn)
- irriterend gevoel in de mond

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de folie van de blisterverpakking of op de fles na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Gebruik dit geneesmiddel niet als de verpakking is beschadigd of tekenen vertoont dat ermee geknoeid is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is glasdegib.
Daurismo 25 mg filmomhulde tabletten: elke filmomhulde tablet bevat glasdegibmaleaat, equivalent aan 25 mg glasdegib.
Daurismo 100 mg filmomhulde tabletten: elke filmomhulde tablet bevat glasdegibmaleaat, equivalent aan 100 mg glasdegib.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
Tabletkern: natriumzetmeelglycolaat, microkristallijne cellulose, calciumwaterstoffosfaat watervrij en magnesiumstearaat. Zie rubriek 2 “Daurismo bevat natrium”.
Filmomhulling: lactosemonohydraat, hypromellose, titaandioxide, macrogol, triacetine, ijzeroxide geel en ijzeroxide rood (alleen de tabletten van 100 mg). Zie rubriek 2 “Daurismo bevat lactose”.

Hoe ziet Daurismo eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Daurismo 25 mg filmomhulde tabletten

- Ronde, gele filmomhulde tabletten, met de inscriptie “Pfizer” aan de ene zijde en “GLS 25” aan de andere zijde.
- Geleverd in blisterverpakkingen van 10 tabletten. Elke verpakking bevat 60 tabletten in 6 blisterverpakkingen of in één plastic fles.

Daurismo 100 mg filmomhulde tabletten

- Ronde, lichtoranje filmomhulde tabletten, met de inscriptie “Pfizer” aan de ene zijde en “GLS 100” aan de andere zijde.
- Geleverd in blisterverpakkingen van 10 tabletten. Elke verpakking bevat 30 tabletten in 3 blisterverpakkingen of in één plastic fles.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

Fabrikant

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: +36-1-488-37-00

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel.: +420 283 004 111

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel.: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel. +356 21344610

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp .z o.o.
Tel.:+48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel.: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.