

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Daurismo 25 mg comprimate filmate
Daurismo 100 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Daurismo 25 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține glasdegib maleat, echivalent cu glasdegib 25 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 1,3 mg.

Daurismo 100 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține glasdegib maleat, echivalent cu glasdegib 100 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 5,0 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Daurismo 25 mg comprimate filmate

Comprimat filmat rotund, de culoare galbenă, cu diametrul de 7 mm, marcat cu „Pfizer” pe o parte și cu „GLS 25” pe cealaltă parte.

Daurismo 100 mg comprimate filmate

Comprimat filmat rotund, de culoare portocaliu deschis, cu diametrul de 11 mm, marcat cu „Pfizer” pe o parte și cu „GLS 100” pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Daurismo este indicat, în asociere cu citarabina în doză mică, pentru tratamentul leucemiei acute mieloide (LAM) nou diagnosticate *de novo* sau secundară la pacienți adulți care nu sunt eligibili pentru chimioterapia de inducție standard.

4.2 Doze și mod de administrare

Daurismo trebuie prescris numai de către sau sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Doze

Doza recomandată este de 100 mg glasdegib o dată pe zi în asociere cu citarabina în doză mică (vezi pct. 5.1). Tratamentul cu glasdegib trebuie continuat atât timp cât pacientul înregistrează beneficiu clinic

Doze de glasdegib administrate tardiv sau omise

Dacă o doză este eliminată prin vărsături, nu trebuie administrată o doză de înlocuire; pacienții trebuie să aștepte până la momentul următoarei doze programate. Dacă o doză este omisă sau nu este luată la momentul obișnuit, aceasta trebuie administrată de îndată ce pacientul își aduce aminte, cu excepția cazului în care acest lucru se întâmplă cu mai mult de 10 ore după momentul programat al dozei, caz în care pacientul nu trebuie să ia doza omisă. Pacienții nu trebuie să ia 2 doze odată pentru a compensa doza omisă.

Modificări ale dozei

Pot fi necesare modificări ale dozei în funcție de siguranța și tolerabilitatea individuale. Dacă este necesară reducerea dozei, atunci doza de glasdegib trebuie redusă la 50 mg, administrată pe cale orală o dată pe zi.

Recomandările privind modificarea și controlul dozei pentru reacțiile adverse specifice sunt furnizate în Tabelele 1, 2, 3 și 4.

Nu sunt necesare ajustări ale dozei inițiale pe baza vârstei pacientului, rasei, sexului sau greutatei corporale (vezi pct. 5.2).

Evaluarea și monitorizarea modificărilor valorilor testelor de laborator și ale intervalului QT

Înainte de începerea tratamentului cu Daurismo și cel puțin o dată pe săptămână în timpul primei luni trebuie evaluate hemoleucograma completă, electroliții, funcția renală și funcția hepatică. Electroliții și funcția renală trebuie monitorizați o dată pe lună, pe toată durata tratamentului. Valorile creatin-kinazei (CK) serice trebuie măsurate înainte de începerea tratamentului cu Daurismo și ori de câte ori este indicat din punct de vedere clinic ulterior (de exemplu, dacă sunt raportate semne și simptome musculare). Electrocardiogramele (ECG) trebuie monitorizate înainte de începerea tratamentului cu Daurismo, la aproximativ o săptămână de la inițiere, și apoi o dată pe lună pentru următoarele două luni, pentru a evalua prelungirea intervalului QT corectat cu frecvența cardiacă (QTc). ECG-ul trebuie repetat dacă prezintă modificări. Anumiți pacienți pot necesita o monitorizare a ECG-ului mai frecventă și în desfășurare (vezi pct. 4.4). Modificările trebuie abordate terapeutic prompt.

Tabelul 1. Modificarea și controlul dozei pentru reacțiile adverse – prelungire a intervalului QT (Prelungire a intervalului QT pe cel puțin 2 electrocardiograme separate (ECG))

Reacție adversă: Prelungirea intervalului QT pe ECG	Recomandări privind modificarea și controlul dozei
Intervalul QT corectat 480 ms până la 500 ms	Se evaluează valorile electroliților și se suplimentează, după cum este indicat clinic. Se evaluează și se ajustează schemele terapeutice ale medicamentelor administrate concomitent cu efecte cunoscute de prelungire a QT (vezi pct. 4.5). Se monitorizează ECG-ul cel puțin săptămânal timp de 2 săptămâni după rezolvarea prelungirii intervalului QT la mai puțin de sau egal cu 480 ms.
Intervalul QT corectat mai mare de 500 ms	Se evaluează valorile electroliților și se suplimentează după cum este indicat clinic. Se evaluează și se ajustează schemele terapeutice ale medicamentelor administrate concomitent cu efecte cunoscute de prelungire a QT (vezi pct. 4.5). Se întrerupe tratamentul cu Daurismo. Se reia administrarea Daurismo la o doză redusă de 50 mg o dată pe zi atunci când intervalul QT corectat revine în interval de 30 ms față de momentul inițial sau la mai puțin sau egal cu 480 ms. Se monitorizează ECG-ul cel puțin săptămânal timp de 2 săptămâni după rezolvarea prelungirii intervalului QT. Se va lua în considerare creșterea din nou a dozei de Daurismo până la 100 mg pe zi dacă poate fi identificată o etiologie alternativă pentru prelungirea intervalului QT.
Prelungirea intervalului QT corectat și aritmie care pune în pericol viața	Se oprește permanent tratamentul cu Daurismo.

Tabelul 2. Modificarea și controlul dozei pentru creșterile CK și evenimentele adverse legate de mușchi

Reacție adversă: Severitatea creșterilor CK	Recomandări privind modificarea și controlul dozei
Gradul 1 [creșterea CK > LSN - 2,5 x LSN]	Se continuă tratamentul cu Daurismo cu aceeași doză și se monitorizează valorile CK săptămânal până la revenirea la valoarea de la momentul inițial și apoi lunar. Se monitorizează simptomele musculare pentru modificări până la revenirea la starea de la momentul inițial. Se verifică funcția renală (creatinina serică) regulat și se va asigura faptul că pacientul este hidratat adecvat.
Gradul 2 fără insuficiență renală (Cr serică ≤ LSN) [creșterea CK > 2,5 x LSN - 5 x LSN]	Se întrerupe tratamentul cu Daurismo și se monitorizează valorile CK săptămânal până la revenirea la valoarea de la momentul inițial. Se monitorizează simptomele musculare pentru modificări până la revenirea la starea de la momentul inițial. După revenire, se reia tratamentul cu Daurismo cu aceeași valoare a dozei și se evaluează CK lunar ulterior. Se verifică funcția renală (creatinina serică) regulat și se va asigura faptul că pacientul este hidratat adecvat. Dacă simptomele reapar, se întrerupe tratamentul până la revenirea la valorile de la momentul inițial. Se reia administrarea Daurismo cu doza de 50 mg zilnic și se urmează aceleași recomandări de monitorizare. Dacă simptomele persistă, se va lua în considerare întreruperea tratamentului cu Daurismo.
Gradul 3 sau 4 fără insuficiență renală (Cr serică ≤ LSN) [Gradul 3 (creșterea CK > 5 x LSN - 10 x LSN)] [Gradul 4 (creșterea CK > 10 x LSN)]	Se întrerupe tratamentul cu Daurismo și se monitorizează valorile CK săptămânal până la revenirea la valoarea de la momentul inițial. Se monitorizează simptomele musculare pentru modificări până la revenirea la starea de la momentul inițial. Se verifică funcția renală (creatinina serică) regulat și se va asigura faptul că pacientul este hidratat adecvat. Dacă funcția renală nu este afectată și CK revine la valoarea de la momentul inițial, se va lua în considerare reluarea administrării Daurismo cu doza de 50 mg zilnic. Valorile CK trebuie măsurate săptămânal timp de 2 luni după readministrarea Daurismo și lunar ulterior.
Gradul 2, 3 sau 4 cu insuficiență renală (Cr serică > LSN în conformitate cu CTCAE 4,0)	Dacă funcția renală este afectată, se întrerupe tratamentul cu Daurismo și se va asigura faptul că pacientul este hidratat adecvat și se vor investiga alte cauze secundare de insuficiență renală. Se monitorizează valorile CK și ale creatininei serice săptămânal până la revenirea la valoarea de la momentul inițial. Se monitorizează simptomele musculare pentru modificări până la revenirea la starea de la momentul inițial. Dacă valorile CK și ale creatininei serice revin la valoarea de la momentul inițial, se va lua în considerare reluarea administrării Daurismo cu doza de 50 mg zilnic și se măsoară valorile CK săptămânal timp de 2 luni și lunar ulterior; altfel se oprește tratamentul permanent.

Abrevieri: CK=creatin-kinază; Cr=creatinină; LSN=limita superioară a valorilor normale; CTCAE= Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse.

Tabelul 3. Modificarea și controlul dozei pentru reacțiile adverse – toxicitate hematologică

Reacție adversă: Toxicitate hematologică	Recomandări privind modificarea și controlul dozei
Număr de trombocitele sub $10 \times 10^9/l$ timp de peste 42 de zile, în absența bolii	Se oprește permanent administrarea de Daurismo și citarabină în doză mică.
Număr de neutrofile sub $0,5 \times 10^9/l$ timp de peste 42 de zile, în absența bolii	Se oprește permanent administrarea de Daurismo și citarabină în doză mică..

Tabelul 4. Modificarea și controlul dozei pentru reacțiile adverse – toxicitate non-hematologică

Reacție adversă: Toxicitate non- hematologică	Recomandări privind modificarea și controlul dozei
	Dacă reacția adversă este atribuită citarabinei în doză mică și nu Daurismo, administrarea de citarabină în doză mică poate fi modificată, în timp ce administrarea dozei de Daurismo trebuie continuată.
Gradul 3*	Se întrerupe administrarea de Daurismo și/sau citarabină în doză mică până când simptomele se ameliorează la Gradul ≤ 1 sau revin la starea de la momentul inițial. Se reia administrarea de Daurismo la aceeași valoare a dozei sau la o doză redusă de 50 mg. Se reia administrarea de citarabină în doză mică la aceeași valoare a dozei sau la o doză redusă de 15 mg sau 10 mg. Dacă toxicitatea reapare, se întrerupe administrarea de Daurismo și/sau citarabină în doză mică.†
Gradul 4*	Se oprește administrarea de Daurismo până când simptomele se ameliorează la Gradul ≤ 1 sau revin la starea de la momentul inițial. După recuperare, se reia administrarea de Daurismo cu o doză de 50 mg sau se întrerupe tratamentul, conform deciziei medicului care a prescris medicamentul.

* Clasificare în conformitate cu CTCAE 4.0: Gradul 1 este ușor, Gradul 2 este moderat, Gradul 3 este sever, Gradul 4 pune viața în pericol.

† Dacă se ia decizia de a opri permanent administrarea de citarabină în doză mică, tratamentul cu Daurismo trebuie oprit de asemenea, cu excepția cazului în care pacientul individual înregistrează beneficiu clinic și tolerează tratamentul cu Daurismo.

Abrevieri: CTCAE=Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse.

Modificarea dozei pentru utilizarea concomitentă cu inductori moderați ai CYP3A4

Trebuie evitată utilizarea concomitentă de Daurismo cu inductori moderați ai CYP3A4. Dacă utilizarea concomitentă cu inductori moderați ai CYP3A4 nu poate fi evitată, doza de Daurismo trebuie crescută, așa cum este tolerat, conform Tabelului 5. După ce a fost întreruptă administrarea de inductori moderați ai CYP3A4 timp de 7 zile, trebuie reluată doza de Daurismo administrată anterior inițierii inductorului moderat al CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

Tabelul 5. Recomandări pentru modificarea dozei de Daurismo pentru utilizarea concomitentă cu inductori moderați ai CYP3A4

Doza actuală	Doza ajustată
100 mg, administrată pe cale orală o dată pe zi	200 mg, administrată pe cale orală o dată pe zi
50 mg, administrată pe cale orală o dată pe zi	100 mg, administrată pe cale orală o dată pe zi

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Nu este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă. Nu sunt disponibile date la pacienții care necesită hemodializă (vezi pct. 5.2).

Vârstnici (vârsta ≥ 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Daurismo la copii și adolescenți (cu vârsta < 18 ani) nu au fost stabilite. Daurismo nu trebuie utilizat la copii și adolescenți, deoarece nu există niciun beneficiu terapeutic semnificativ față de tratamentele existente pentru copii și adolescenți (vezi pct. 5.1).

Mod de administrare

Daurismo se administrează pe cale orală. Acesta poate fi luat împreună cu sau fără alimente.

Pacienții trebuie să fie încurajați să își ia doza la aproximativ aceeași oră în fiecare zi.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Toxicitate embrio-fetală

Pe baza mecanismului său de acțiune și a constatărilor din studiile de toxicitate asupra dezvoltării embrio-fetale efectuate la animale, Daurismo poate provoca decesul embrio-fetal sau malformații congenitale severe atunci când este administrat unei femei gravide. Femeile gravide trebuie sfătuite în legătură cu riscurile potențiale asupra fătului (vezi pct. 4.6).

Daurismo nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive. Trebuie verificată starea de graviditate a pacientelor aflate la vârsta fertilă înainte de inițierea tratamentului cu Daurismo. Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze întotdeauna măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Daurismo și timp de cel puțin 30 de zile după ultima doză (vezi pct. 4.6).

Bărbați

Glasdegib poate fi prezent în spermă. Pacienții cu partenere trebuie sfătuiți în legătură cu potențialele riscuri ale expunerii prin spermă și trebuie să utilizeze întotdeauna măsuri contraceptive eficiente, inclusiv un prezervativ (cu spermicid, dacă este disponibil), chiar și după vasectomie, pentru a evita expunerea unei partenere gravide sau a unei partenere aflate la vârsta fertilă în timpul tratamentului cu Daurismo și timp de cel puțin 30 de zile după ultima doză (vezi pct. 4.6).

Dacă o pacientă sau o parteneră a unui pacient rămâne gravidă sau suspectează o sarcină în timpul tratamentului cu Daurismo sau în intervalul de 30 de zile după ultima doză, trebuie să își informeze imediat furnizorul de servicii de sănătate (vezi pct. 4.6).

Pe baza constatărilor non-clinice de siguranță, glasdegib are potențialul de a afecta funcția de reproducere la bărbați. Bărbații trebuie să solicite recomandări cu privire la preservarea eficace a fertilității înainte de a începe tratamentul cu Daurismo (vezi pct. 4.6).

Prelungirea intervalului QT

Într-un studiu randomizat, (Studiul 1) la pacienți cu LAM și SMD (sindrom mielodisplazic) cu risc crescut tratați cu Daurismo în asociere cu citarabină în doză mică, comparativ cu monoterapia cu citarabină în doză mică, au fost raportate prelungiri ale intervalului QT pe ECG de Gradul 3/4 la 3,5% dintre pacienții tratați cu Daurismo în asociere cu citarabină în doză mică, comparativ cu 2,4% la pacienții tratați numai cu citarabină în doză mică.

Electrolitii trebuie evaluați înainte de începerea tratamentului cu Daurismo și cel puțin o dată pe săptămână în prima lună, și apoi o dată pe lună pe toată durata tratamentului. Modificările electrolitice trebuie corectate.

Trebuie evaluate medicamentele administrate concomitent. Pentru medicamentele cu efecte cunoscute de prelungire a intervalului QT și/sau potențial inhibitor al CYP3A4 puternic trebuie avute în vedere alternative.

ECG-urile trebuie monitorizate înainte de începerea tratamentului cu Daurismo, la aproximativ o săptămână de la inițiere, și apoi o dată pe lună pentru următoarele două luni, pentru a evalua prelungirea intervalului QTc. La pacienții cu sindrom congenital de interval QT prelungit, insuficiență cardiacă congestivă, dezechilibre electrolitice sau la cei care utilizează medicamente cu efect cunoscut de prelungire a intervalului QT, este recomandată monitorizarea mai frecventă a ECG-ului. ECG-ul trebuie repetat dacă prezintă modificări. Modificările trebuie abordate terapeutic prompt și trebuie avute în vedere modificări ale dozei (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Evenimente adverse legate de mușchi

În Studiul 1, au fost observate spasme musculare la 22,6% dintre pacienții tratați cu Daurismo în asociere cu citarabină în doză mică, comparativ cu 4,8 % la pacienții tratați numai cu citarabină în doză mică.

Toți pacienții care încep tratamentul cu Daurismo trebuie informați de riscul de evenimente adverse legate de mușchi. Aceștia trebuie instruiți să raporteze prompt orice durere musculară, sensibilitate sau slăbiciune inexplicabilă apărută în timpul tratamentului cu Daurismo sau dacă simptomele persistă după întreruperea tratamentului.

Valorile CK serice trebuie măsurate înainte de începerea tratamentului cu Daurismo și ori de câte ori este indicat din punct de vedere clinic ulterior (de exemplu, dacă sunt raportate semne și simptome musculare). Se recomandă controlul creșterilor de grad mare ale CK pe baza practicii medicale și în conformitate cu ghidurile de tratament. Trebuie urmate recomandările privind modificarea sau controlul dozei (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Pacienții cu insuficiență renală preexistentă sau factori de risc pentru disfuncție renală trebuie monitorizați atent. Funcția renală trebuie evaluată înainte de începerea tratamentului și cel puțin o dată pe săptămână în prima lună a tratamentului cu Daurismo. Electrolitii și funcția renală trebuie monitorizați o dată pe lună pe toată durata tratamentului (vezi pct. 4.2).

Excipienți

Intoleranță la lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Conținut de sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efecte ale altor medicamente asupra farmacocineticii glasdegib

In vitro, CYP3A4 este responsabil pentru majoritatea depleției glasdegib și a contribuit la formarea altor metaboliți minori ai oxidării, cu CYP2C8 și UGT1A9 jucând un rol minor în metabolizarea glasdegib.

Substanțe care ar putea determina creșterea concentrațiilor plasmatice de glasdegib

Inhibitori ai CYP3A4

Ketoconazol, un inhibitor puternic al CYP3A4, administrat în doză de 400 mg o dată pe zi, timp de 7 zile, a determinat creșterea valorii medii a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC_{inf}) de ~2,4 ori și creșterea concentrației plasmatice maxime (C_{max}) cu 40%, în cazul utilizării concomitente cu o doză unică de glasdegib 200 mg administrată pe cale orală la subiecți sănătoși. Trebuie luate precauții atunci când se administrează concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, boceprevir, cobicistat, conivaptan, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, telaprevir, troleandomicină, voriconazol, ritonavir, grepfrut sau suc de grepfrut) deoarece poate apărea o creștere a concentrației plasmatice de glasdegib. Dacă este posibil, pentru administrarea concomitentă, se recomandă selectarea unui medicament alternativ fără potențial inhibitor al CYP3A4 sau cu potențial inhibitor minim (vezi pct. 4.4).

Medicamente care modifică pH-ul gastric

Administrarea concomitentă, în condiții de repaus alimentar, a unei doze unice de 100 mg glasdegib cu doze repetate de inhibitor de pompă de protoni (IPP), rabeprazol, nu a condus la modificări ale expunerii plasmatice la glasdegib (rata ASC_{inf} : 100,6%). Este permisă administrarea concomitentă de glasdegib cu medicamente cu efect de reducere a acidității (inclusiv IPP, antagoniști ai receptorilor H_2 și antiacide cu acțiune locală).

Substanțe care ar putea determina scăderea concentrațiilor plasmatice de glasdegib

Inductori ai CYP3A4

Rifampicina, un inductor puternic al CYP3A4, administrată într-o doză de 600 mg o dată pe zi, timp de 11 zile, a redus media ASC_{inf} cu 70% și C_{max} cu 35%, în cazul utilizării concomitente cu o doză unică de glasdegib 100 mg la subiecți sănătoși. Trebuie evitată utilizarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, carbamazepină, enzalutamidă, mitotan, fenitoină și sunătoare), deoarece este probabil ca acestea să scadă concentrațiile plasmatice de glasdegib.

Simulările utilizând modelarea farmacocinetică pe baze fiziologice au sugerat că administrarea concomitentă de efavirenz (un inductor moderat al CYP3A4) cu glasdegib a scăzut ASC_{inf} a glasdegib cu 55% și C_{max} cu 25%. Trebuie evitată utilizarea concomitentă de inductori moderați ai CYP3A4 (de exemplu, bosentan, efavirenz, etravirină, modafinil, nafcillină), deoarece acestea pot de asemenea să scadă concentrațiile plasmatice de glasdegib (vezi pct. 4.4). Dacă utilizarea concomitentă de inductori moderați ai CYP3A4 nu poate fi evitată, doza de Daurismo trebuie crescută (vezi pct. 4.2).

Efectul glasdegib asupra farmacocineticii altor medicamente

Interacțiuni farmacodinamice

Medicamente despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QT

Glasdegib poate prelungi intervalul QT. Prin urmare, trebuie evaluată atent utilizarea concomitentă de glasdegib cu alte medicamente despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QT sau induc torsada vârfurilor (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Interacțiuni farmacocinetice

Transportori de medicamente

Studiile *in vitro* au indicat că glasdegib poate avea potențialul de a inhiba transportul mediat de glicoproteina P (P-gp, tractul gastro-intestinal [GI]) și de proteina asociată rezistenței la terapie în cancerul mamar (BCRP, sistemic și la nivelul tractului GI) la concentrații relevante clinic. Prin urmare, substraturile P-gp (de exemplu, digoxin) sau BCRP cu indice terapeutic îngust trebuie utilizate cu precauție în asociere cu glasdegib.

Studii in vitro asupra inhibării transportorilor

Studiile *in vitro* au indicat că glasdegib poate avea potențialul de a inhiba (MATE)1 și MATE2K la concentrații plasmatice relevante clinic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Dacă Daurismo este utilizat la femeile aflate la vârsta fertilă, acestea trebuie sfătuite să evite să rămână gravide. Trebuie verificată starea de graviditate a pacientelor aflate la vârsta fertilă înainte de inițierea tratamentului. Dacă pacienta rămâne gravidă în timp ce ia Daurismo, trebuie să fie informată cu privire la riscul potențial pentru făt.

Pe baza mecanismului său de acțiune și a constatărilor din studiile de dezvoltare embrio-fetală efectuate la animale, Daurismo poate provoca daune fătului atunci când este administrat unei femei gravide. Femeile aflate la vârsta fertilă cărora li se administrează acest medicament trebuie să utilizeze întotdeauna măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Daurismo și timp de cel puțin 30 de zile după ultima doză. Dacă o pacientă rămâne gravidă sau suspectează o sarcină în timpul tratamentului cu Daurismo sau în intervalul de 30 de zile după ultima doză, trebuie să își anunțe imediat furnizorul de servicii de sănătate (vezi pct. 4.4).

Bărbați

Glasdegib poate fi prezent în spermă. Pacienții nu trebuie să doneze spermă în timpul tratamentului cu Daurismo și timp de cel puțin 30 de zile după ultima doză. Pacienții cu partenere trebuie sfătuiți în legătură cu potențialele riscuri ale expunerii prin spermă și trebuie să utilizeze întotdeauna măsuri contraceptive eficiente, inclusiv un prezervativ (cu spermicid, dacă este disponibil), chiar și după o vasectomie, pentru a evita expunerea unei partenere gravide sau a unei partenere aflate la vârsta fertilă în timpul tratamentului cu Daurismo și timp de cel puțin 30 de zile după ultima doză. Pacienții trebuie să își informeze imediat furnizorul de servicii de sănătate dacă partenera lor rămâne gravidă în timpul tratamentului cu Daurismo sau în interval de 30 de zile după ultima doză (vezi pct. 4.4).

Sarcina

Nu sunt disponibile date provenite din utilizarea Daurismo la femeile gravide. Pe baza mecanismelor sale de acțiune și a constatărilor din studiile de toxicitate asupra dezvoltării embrio-fetale efectuate la animale, glasdegib poate provoca daune fătului atunci când este administrat unei femei gravide (vezi pct. 5.3). Daurismo nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive (vezi pct. 4.4).

Alăptarea

Nu s-au efectuat studii la om pentru a evalua efectul glasdegib asupra producerii de lapte, a prezenței sale în laptele matern sau efectele sale asupra copilului alăptat la sân. Nu se cunoaște dacă glasdegib și metabolizii acestuia se excretă în laptele uman. Dat fiind potențialul pentru reacții adverse severe induse de glasdegib la copiii alăptați la sân, nu se recomandă alăptarea în timpul tratamentului cu Daurismo și timp de cel puțin o săptămână după ultima doză (vezi pct. 5.3).

Fertilitatea

Pe baza constatărilor non-clinice de siguranță, glasdegib are potențialul de a afecta funcția de reproducere la bărbați. Bărbații trebuie să solicite recomandări cu privire la prezervarea eficace a fertilității înainte de a începe tratamentul cu Daurismo. Pe baza mecanismului său de acțiune, Daurismo poate afecta fertilitatea femeilor (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Daurismo are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, pacienții care prezintă fatigabilitate sau alte simptome (de exemplu, crampe musculare, durere, greață) care le afectează capacitatea de a reacționa normal atunci când iau Daurismo trebuie aibă grijă atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul general de siguranță al Daurismo se bazează pe datele din studii clinice, incluzând Studiul 1 la 84 de pacienți cu LAM (N=75) și SMD cu risc crescut (N=9). Expunerea medie la Daurismo în cadrul seturilor de date a fost de 75,5 zile.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent ($\geq 20\%$) la pacienții cărora li se administra Daurismo au fost anemie (45,2%), hemoragii (45,2%), neutropenie febrilă (37,5%), greață (35,7%), scădere a apetitului alimentar (33,3%), fatigabilitate (30,9%), spasme musculare (30,9%), trombocitopenie (30,9%), pirexie (29,7%), diaree (28,5%), pneumonie (28,5%), disgeuzie (26,1%), edem periferic (26,1%), constipație (25,0%), durere abdominală (25,0%), erupție cutanată tranzitorie (25,0%), dispnee (25,0%), vărsături (21,4%) și scădere în greutate (20,2%).

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent care au dus la reduceri ale dozei la pacienții cărora li se administra Daurismo au fost spasmele musculare (4,7%), fatigabilitatea (3,5%), neutropenia febrilă (3,5%), anemia (2,3%), trombocitopenia (2,3%) și prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă (2,3%). Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent care au dus la oprirea definitivă a terapiei la pacienții cărora li s-a administrat Daurismo au fost pneumonia (5,9%), neutropenia febrilă (3,5%) și greața (2,3%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 6 prezintă reacțiile adverse raportate la Daurismo. Aceste reacții adverse sunt enumerate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de categoria de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$) și frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$). În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordine descrescătoare a frecvențelor de toate gradele.

Tabelul 6: Reacții adverse raportate în studiile clinice (N=84)

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Termen preferat	Toate gradele		
		Frecvență	Toate gradele (%)	Gradul ≥ 3 (%)
Infecții și infestări	Pneumonie	Foarte frecvente	28,5	23,8
	Septicemie	Frecvente	5,9	5,9
	Infecție a tractului urinar	Frecvente	5,9	1,1
Tulburări hematologice și limfatice	Anemie	Foarte frecvente	45,2	41,6
	Neutropenie febrilă	Foarte frecvente	35,7	35,7
	Trombocitopenie	Foarte frecvente	30,9	30,9
	Neutropenie	Foarte frecvente	15,4	11,9
Tulburări metabolice și de nutriție	Scădere a apetitului alimentar	Foarte frecvente	33,3	3,5
Tulburări ale sistemului nervos	Disgeuzie ^a	Foarte frecvente	26,1	0,0
Tulburări cardiace	Interval QT prelungit pe electrocardiogramă ^b	Frecvente	8,3	3,5
	Fibrilație atrială	Frecvente	7,1	2,3
Tulburări vasculare	Hemoragii ^c	Foarte frecvente	45,2	11,9
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee	Foarte frecvente	25,0	7,1
Tulburări gastro-intestinale	Greață	Foarte frecvente	35,7	2,3
	Diaree	Foarte frecvente	28,5	4,7
	Constipație	Foarte frecvente	25,0	1,1
	Durere abdominală ^c	Foarte frecvente	25,0	0,0
	Vărsături	Foarte frecvente	21,4	2,3
	Stomatită	Frecvente	4,7	0,0
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie ^c	Foarte frecvente	25,0	2,3
	Alopecie	Foarte frecvente	10,7	0,0
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Spasme musculare ^f	Foarte frecvente	30,9	5,9
	Artralgie	Foarte frecvente	11,9	0,0
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate	Foarte frecvente	30,9	14,2
	Greutate scăzută	Foarte frecvente	20,2	2,3
	Pirexie	Foarte frecvente	29,7	2,3
	Edem periferic	Foarte frecvente	26,1	0,0
Investigații diagnostice	Număr de trombocite scăzut	Foarte frecvente	16,6	16,6
	Număr de globule albe scăzut	Foarte frecvente	15,4	13,0
	Număr de neutrofile scăzut	Foarte frecvente	13,0	13,0

^a. Disgeuzie include următorii termeni preferați: disgeuzie, ageuzie.

^b. Intervalul QT prelungit pe electrocardiogramă include următorii termeni preferați: intervalul QT prelungit pe electrocardiogramă, tahicardie ventriculară.

^c. Hemoragii include următorii termeni preferați: peteșii, epistaxis, contuzie, hematom, hemoragie intracraniană, purpură, hemoragie rectală, hemoragie anală, echimoză, hemoragie gastro-intestinală, sângerare gingivală, hematurie, hemoragie, hemoragie bucală, hemoragie cerebrală, hemoragie conjunctivală, contuzie oculară, hemoragie oculară, hemoragie gastrică, hematemeză, hemoptizie, hemoragie hemoroidală, hemoragie la locul implantului, învinețire la locul injectării, hematom retroperitoneal, hemoragie subarahnoidă, purpură trombotică trombotopenică, hemoragie traheală, hemoragie uretrală.

- ^d. Durere abdominală include următorii termeni preferați: durere abdominală, durere abdominală în zona superioară, durere abdominală în zona inferioară.
- ^e. Erupecie cutanată tranzitorie include următorii termeni preferați: eritem, prurit, erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată tranzitorie maculară, erupție cutanată tranzitorie maculo-papulară, erupție cutanată tranzitorie pruriginoasă.
- ^f. Spasme musculare includ următorii termeni preferați: contracții musculare involuntare, spasme musculare, constricție musculară, durere musculo-scheletică, mialgie.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Spasme musculare

În Studiul 1 spasmele musculare (de toate gradele) au fost raportate la 22,6% dintre pacienții din brațul de tratament cu Daurismo asociere cu citarabină în doză mică, comparativ cu 4,8% în brațul cu monoterapie cu citarabină în doză mică. Spasmele musculare de Gradul 3 și 4 au fost raportate la 4,7% dintre pacienții din brațul cu de tratament cu Daurismo în asociere cu citarabină în doză mică, comparativ cu niciun caz în brațul cu monoterapie cu citarabină în doză mică.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există antidot specific pentru Daurismo. Abordarea terapeutică a supradozajului de Daurismo trebuie să cuprindă tratament simptomatic și monitorizare ECG.

Glasdegib a fost administrat în studiile clinice până la o doză de 640 mg/zi. Toxicitățile care au impus limitarea dozelor au fost greață, vărsături, deshidratare, hipotensiune arterială, fatigabilitate, amețeală, hipoxie, revărsat pleural și edem periferic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, alte medicamente antineoplazice, codul ATC: L01XX63

Mecanism de acțiune

Glasdegib este un inhibitor al căii Hedgehog (Hh) de transducere a semnalului care se leagă de Smoothed (SMO), o proteină transmembranară, conducând la o activitate scăzută a factorului de transcriere al oncogenei asociate gliomului (GLI) și a căii de semnalizare în aval. Calea de semnalizare Hh este necesară pentru menținerea unei populații de celule stem leucemice (CSL); astfel, legându-se de SMO și inhibând SMO, glasdegib reduce valorile GLI1 în celulele LAM și potențialul de inițiere leucemică al celulelor LAM. Calea de semnalizare Hh este de asemenea implicată în rezistența la chimioterapie și tratamentul țintit. Într-un model preclinic de LAM, glasdegib în asociere cu citarabină în doză mică a inhibat creșterile dimensiunii tumorale într-o măsură mai mare decât glasdegib în monoterapie sau citarabină în doză mică în monoterapie. Totuși, mecanismul de acțiune al asocierii nu este complet înțeles.

Electrofiziologie cardiacă

La pacienții tratați cu Daurismo la doza supratereapeutică de > 270 mg a fost observată prelungirea intervalului QT corectat cu frecvența cardiacă (QTc). Efectul administrării de glasdegib asupra intervalului QT corectat a fost evaluat într-un studiu randomizat, cu doză unică, dublu-orb, încrucișat cvadridirecțional, controlat cu placebo și moxifloxacină în regim deschis, efectuat la 36 de subiecți sănătoși. La concentrațiile plasmatiche terapeutice (obținute cu o doză unică de 150 mg), cea mai mare modificare a intervalului QT corectat ajustată față de placebo și momentul inițial a fost de 8,03 ms (ÎI 90%: 5,85, 10,22 ms). La concentrații de aproximativ două ori mai mari față de concentrația terapeutică (supratereapeutică, obținută cu o doză unică de 300 mg), modificarea QTc a fost de 13,43 ms (ÎI 95%: 11,25, 15,61 ms). Moxifloxacina (400 mg), utilizată pentru control pozitiv, a indus o modificare medie a QTc față de momentul inițial de 13,87 ms. Niciunul dintre subiecți nu a întrunit criteriul categoric al unui interval QT corectat absolut de ≥ 480 ms sau o creștere a intervalului QT corectat față de momentul inițial de ≥ 30 ms după utilizarea oricărui tratament. Niciuna dintre modificările de pe ECG nu au fost considerate semnificative clinic sau raportate ca evenimente adverse de către investigator (vezi pct. 4.4).

În plus, au fost înregistrate ECG-uri seriate, triplicate, după o doză unică și doze repetate, pentru a evalua efectul glasdegib ca agent unic asupra intervalului QT corectat la 70 de pacienți cu cancer avansat (5 mg până la 640 mg o dată pe zi). Pe baza analizei expunere-răspuns, modificarea medie estimată a QTc față de momentul inițial a fost de 5,30 ms (ÎI 95%: 4,40, 6,24 ms) la C_{max} medie observată la starea de echilibru, după administrarea dozei recomandate de glasdegib de 100 mg o dată pe zi.

Eficacitate și siguranță clinică

Daurismo în asociere cu citarabina în doză mică a fost investigat într-un studiu multicentric, randomizat, în regim deschis de fază 2 (Studiul 1) la un total de 132 de pacienți, care a inclus 116 pacienți cu leucemie acută mieloidă (LAM) *de novo* sau secundară, netratată anterior, care nu erau eligibili pentru chimioterapie intensivă așa cum era definită prin îndeplinirea a cel puțin unuia din criteriile următoare: a) vârsta ≥ 75 ani, b) boală cardiacă severă, c) status de performanță al Grupului Estic de Cooperare Oncologică (ECOG) la momentul inițial de 2 sau d) creatinina serică la momentul inițial > 1,3 mg/dl. Pacienții au fost randomizați 2:1 pentru a li se administra Daurismo (100 mg pe cale orală o dată pe zi) în asociere cu citarabină în doză mică (20 mg SC de două ori pe zi, în zilele 1 până la 10 din ciclul de 28 de zile) (n=78) sau pentru a li se administra doar citarabină în doză mică (n=38) în cicluri de 28 de zile, până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Pacienții au fost stratificați la randomizare în funcție de factorii de risc prognostic (bun/intermediar sau slab) pe baza citogeneticii.

Caracteristicile demografice și ale bolii la momentul inițial sunt prezentate în Tabelul 7. Cele două brațe de tratament au fost în general echilibrate cu privire la caracteristicile demografice și ale bolii la momentul inițial. În cadrul ambelor brațe, 40% dintre pacienții cu LAM au avut un risc citogenetic slab și 60% au avut un risc citogenetic bun/intermediar.

Eficacitatea a fost stabilită de o îmbunătățire a supraviețuirii globale (SG, definită de la data randomizării până la decesul de orice cauză) în brațul de tratament cu Daurismo în asociere cu citarabină în doză mică, comparativ cu citarabină în doză mică în monoterapie. La pacienții cu LAM, după o urmărire medie de aproximativ 20 de luni cu 81% decese observate, brațul de tratament cu Daurismo în asociere cu citarabină în doză mică a fost superior față de monoterapia cu citarabină în doză mică (Figura 1). Rezultatele de eficacitate sunt prezentate în Tabelul 8.

Tabelul 7. Caracteristici demografice și ale bolii la momentul inițial la pacienții cu LAM

Caracteristici demografice și ale bolii	Daurismo în asociere cu citarabină în doză mică (N=78)	Monoterapie cu citarabină în doză mică (N=38)
Date demografice		
Vârsta		
Media (Min., Max.) (Ani)	77 (64, 92)	76 (58, 83)
≥ 75 ani N (%)	48 (62)	23 (61)
Sex, N (%)		
Bărbați	59 (76)	23 (61)
Femei	19 (24)	15 (39)
Rasa, N (%)		
Albă	75 (96)	38 (100)
Neagră sau afro-americană	1 (1)	0 (0)
Asiatică	2 (3)	0 (0)
Caracteristicile bolii		
Antecedentele bolii, N (%)		
LAM <i>de novo</i>	38 (49)	18 (47)
LAM secundară	40 (51)	20 (53)
Utilizarea anterioară de agent de hipometilare (decitabină sau azacitidină), N (%)	11 (14)	6 (16)
SP ECOG^a, N (%)		
0 până la 1	36 (46)	20 (53)
2	41 (53)	18 (47)
Statusul de risc citogenetic, N (%)		
Bun/Intermediar	49 (63)	21 (55)
Slab	29 (37)	17 (45)
Boală cardiacă severă la momentul inițial, N (%)	52 (67)	20 (53)
Creatinina serică la momentul inițial > 1,3 mg/dl, N (%)	15 (19)	5 (13)

Abrevieri: LAM=leucemie acută mieloidă; SP ECOG=status de performanță al Grupului Estic de Cooperare Oncologică; N=număr de pacienți.

^aSP ECOG la momentul inițial nu a fost raportat pentru un pacient din brațul cu Daurismo cu citarabina în doză scăzută.

Tabelul 8. Rezultate de eficacitate pentru LAM din Studiul 1

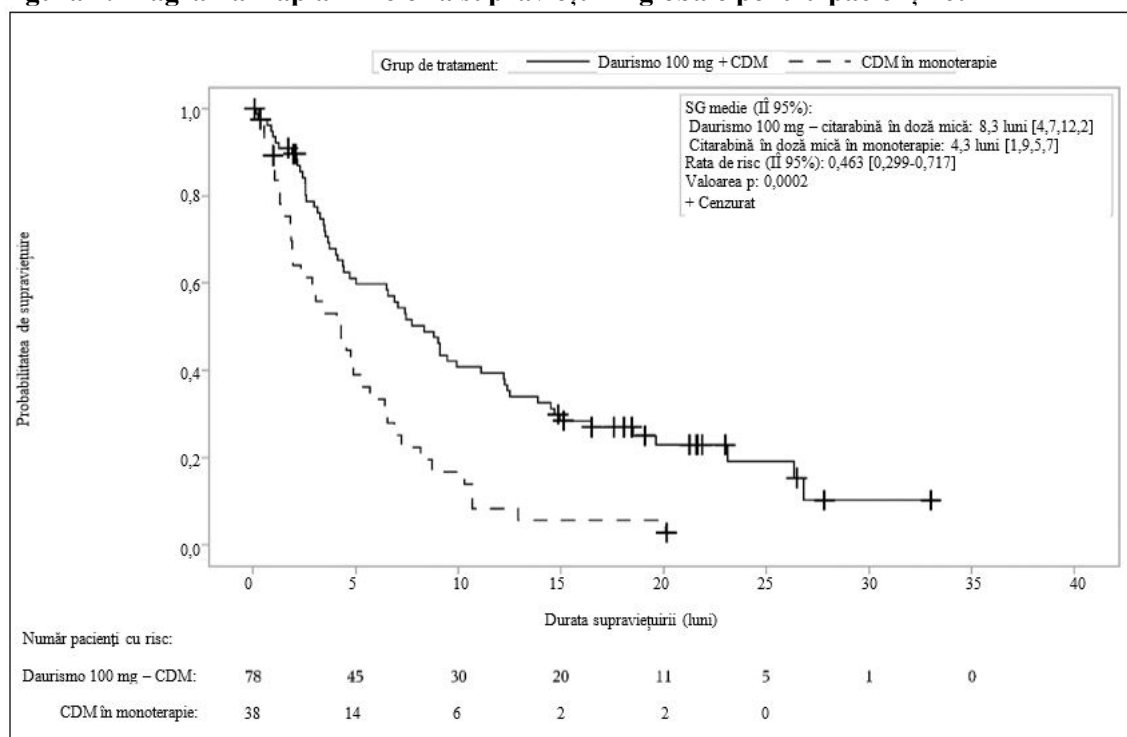
Criteriu final/grupa de pacienți de studiu	Daurismo în asociere cu citarabină în doză mică	Monoterapie cu citarabină în doză mică
SG în grupa de pacienți de studiu cu LAM	N=78	N=38
Supraviețuirea medie, luni (ÎÎ 95%)	8,3 (4,7, 12,2)	4,3 (1,9, 5,7)
Rata de risc (ÎÎ 95%) ^a	0,463 (0,299, 0,717)	
Valoarea p ^b	0,0002	
SG în grupa de pacienți de studiu cu LAM <i>de novo</i>	N=38	N=18
Supraviețuirea medie, luni (ÎÎ 95%)	6,6 (3,7, 12,4)	4,3 (1,3, 10,7)
Rata de risc (ÎÎ 95%) ^a	0,670 (0,362, 1,239)	
Valoarea p ^b	0,0991	
SG în grupa de pacienți de studiu cu LAM secundară	N=40	N=20
Supraviețuirea medie, luni (ÎÎ 95%)	9,1 (4,4, 16,5)	4,1 (1,5, 6,4)
Rata de risc (ÎÎ 95%) ^a	0,287 (0,151, 0,548)	
Valoarea p ^b	< 0,0001	
Grup de risc citogenetic bun/intermediar	N=49	N=21
Supraviețuirea medie, luni (ÎÎ 95%)	11,1 (7,1, 14,9)	4,4 (1,8, 8,7)
Rata de risc (ÎÎ 95%) ^a	0,417 (0,233, 0,744)	
Valoarea p ^b	0,0011	
Grup de risc citogenetic slab	N=29	N=17
Supraviețuirea medie, luni (ÎÎ 95%)	4,4 (3,4, 9,1)	3,1 (1,1, 6,4)
Rata de risc (ÎÎ 95%) ^a	0,528 (0,273, 1,022)	
Valoarea p ^b	0,0269	

Abrevieri: LAM=leucemie acută mieloidă; ÎÎ=interval de încredere; N=număr de pacienți; SG=supraviețuirea globală.

^a. Rata de risc (Daurismo cu citarabina în doză scăzută/ citarabina în doză scăzută singură) pe baza modelului riscurilor proporționale Cox stratificat în funcție de stratul prognostic.

^b. Valoarea p unilaterală din testul log-rank stratificat pe baza riscului citogenetic.

Figura 1. Diagrama Kaplan-Meier a supraviețuirii globale pentru pacienții cu LAM



Abrevieri: ÎI=interval de încredere; CDM=citarabină în doză mică; SG=supraviețuire globală.

Îmbunătățirea SG a fost constantă în cadrul subgrupurilor prespecificate de risc citogenetic.

Pe baza răspunsului raportat de investigator, a fost obținută o rată numeric mai mare de răspuns complet (RC) (definit ca număr absolut de neutrofile $\geq 1000/\mu\text{l}$, număr de trombocite $\geq 100000/\mu\text{l}$, $< 5\%$ blaști în măduva osoasă, pacienți independenți de transfuzie și fără boală extramedulară) pentru pacienții cu LAM din brațul de tratament cu Daurismo în asociere cu citarabină în doză mică (17,9% [ÎI 95%: 9,4%, 26,5%]) față de brațul cu monoterapie citarabină în doză mică (2,6% [ÎI 95%: 0,0%, 7,7%]).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Daurismo la toate subgrupele de copii și adolescenți pentru tratamentul LAM (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea unei doze unice de 100 mg glasdegib, concentrația plasmatică maximă este atinsă rapid cu $T_{\max}$ mediu de 2 ore. După administrarea de doze repetate de 100 mg o dată pe zi, până la atingerea stării de echilibru, $T_{\max}$ mediu al glasdegib a variat de la aproximativ 1,3 ore la 1,8 ore.

Efectul alimentelor

După administrarea pe cale orală a comprimatelor de glasdegib, biodisponibilitatea medie absolută este 77,1%, în comparație cu administrarea pe cale intravenoasă. Administrarea de glasdegib cu o masă cu conținut crescut de grăsimi și calorii a dus la o expunere cu 16% mai mică (ASC_{inf}), în comparație cu administrarea în condițiile date de repausul alimentar nocturn. Impactul alimentelor asupra farmacocineticii glasdegib nu este considerat relevant clinic. Glasdegib poate fi administrat împreună cu sau fără alimente.

După administrarea dozei de glasdegib 100 mg o dată pe zi, media (coeficientul de variație, %CV) a C_{max} pentru glasdegib a fost de 1252 ng/ml (44%) și ASC_{tau} a fost de 17210 ng•oră/ml (54%) la pacienții cu cancer.

Distributie

In vitro, glasdegib este legat de proteinele plasmatică umane în proporție de 91% . Media (%CV) volumului aparent de distribuție (V_z/F) a fost de 188 (20) l după administrarea unei doze unice de 100 mg glasdegib la pacienții cu malignități hematologice.

Metabolizare

Căile metabolice primare pentru glasdegib au cuprins N-demetilarea, glucuronoconjugarea, oxidarea și dehidrogenarea. În plasmă, metaboliții N-desmetil și N-glucuronid ai glasdegib au reprezentat 7,9% și respectiv 7,2% din radioactivitatea circulantă. Alți metaboliți individuali din plasmă au reprezentat < 5% din radioactivitatea circulantă.

Studii in vitro asupra interacțiunii

Inhibare și inducere a CYP in vitro

Studiile *in vitro* au indicat că glasdegib nu este un inhibitor al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 și CYP3A4/5 la concentrații plasmatice relevante clinic. Studiile *in vitro* au indicat că glasdegib nu este un inductor al CYP1A2, CYP2B6 sau CYP3A4 la concentrații plasmatice relevante clinic.

Studii in vitro asupra inhibării UGT

Studiile *in vitro* au indicat că glasdegib nu este un inhibitor al uridin-difosfat glucuronoziltransferazei (UGT)1A4, UGT1A6, UGT2B7 și UGT2B15 la concentrații plasmatice relevante clinic. Glasdegib poate avea potențialul de a inhiba UGT1A1, și posibil UGT1A9; totuși, nu sunt așteptate interacțiuni medicament-medicament relevante clinic.

Studii in vitro asupra inhibării transportorului de anioni și cationi organici

Studiile *in vitro* au indicat că glasdegib nu este un inhibitor al polipeptidei transportoare de anioni organici (OATP)1B1, OATP1B3, transportorului de anioni organici (OAT)1, OAT3, transportorului de cationi organici (OCT)2 la concentrații relevante clinic.

Eliminare

Timpul mediu de înjumătățire ($\pm$ DS) plasmatică al glasdegib a fost $17,4 \pm 3,7$ ore după administrarea unei doze unice de 100 mg glasdegib la pacienți. Media geometrică a clearance-ului oral după administrarea de doze repetate a fost de 6,45 l/oră. După administrarea orală a unei doze radiomarcate de 100 mg glasdegib la subiecți sănătoși, în medie 48,9% din doza marcată radioactiv a fost recuperată în urină și, respectiv, 41,7% în materiile fecale. Media generală de echilibru al maselor pentru radioactivitatea dozată în excreție a fost de 90,6%. Glasdegib nemodificat a fost componenta majoră din plasma umană, reprezentând 69,4% din cantitatea totală de medicament legată. Glasdegib nemodificat recuperat din urină și materii fecale a reprezentat 17,2% și, respectiv, 19,5% din doză.

Liniaritate/non-liniaritate

Expunerea sistemică la glasdegib la starea de echilibru (C_{max} și ASC_{tau}) a crescut într-un mod proporțional pentru intervalul de doze de la 5 mg la 600 mg, în condițiile administrării o dată pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Datele dintr-un studiu dedicat de farmacocinetică au arătat că expunerile plasmatice pentru glasdegib total (ASC_{inf} și C_{max}) au fost similare între subiecții cu funcție hepatică normală și subiecții cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B), în timp ce valorile mediei geometrice a ASC_{inf} și

C_{max} au fost cu 24% și, respectiv, 42% mai scăzute, pentru subiecții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C), comparativ cu grupul cu funcție hepatică normală. Expunerea la glasdegib nelegat (ASC_{inf} nelegat) este crescută cu 18% și, respectiv, 16% la subiecții cu insuficiență moderată și severă, față de subiecții cu funcție hepatică normală. Expunerea maximă la glasdegib nelegat (C_{max} nelegat) a crescut cu 1% la subiecții cu insuficiență hepatică moderată și a scăzut cu 11% la subiecții cu insuficiență hepatică severă, față de subiecții cu funcție hepatică normală. Aceste modificări nu sunt considerate relevante clinic.

Insuficiență renală

Datele dintr-un studiu dedicat de farmacocinetică la subiecți cu grade diferite de insuficiență renală au indicat că expunerea totală la glasdegib (ASC_{inf}) a crescut cu 105% și, respectiv, cu 102% la subiecții cu insuficiență renală moderată ($30 \text{ ml/min} \leq eGFR < 60 \text{ ml/min}$) și severă ($eGFR < 30 \text{ ml/min}$), față de subiecții cu funcție renală normală ($eGFR \geq 90 \text{ ml/min}$). Expunerea maximă la glasdegib (C_{max}) a crescut cu 37% și, respectiv, 20% la subiecții cu insuficiență renală moderată și severă, față de subiecții cu funcție renală normală. Aceste modificări nu sunt considerate a fi relevante clinic.

Vârșnici

La pacienții repartizați în brațul de tratament cu Daurismo în asociere cu citarabină în doză mică ($n=88$; Studiul 1), 97,7% dintre pacienți aveau vârsta de 65 de ani sau mai mult, și 60,2% dintre pacienți aveau vârsta de 75 de ani sau mai mult. Studiul 1 nu a inclus un număr suficient de pacienți cu vârsta sub 65 de ani pentru a stabili diferențele cu privire la reacțiile adverse raportate la pacienții cu vârsta peste 65 de ani.

Vârșă, rasă, sex și greutate corporală

Există date limitate la pacienții cu vârsta mai mică de 65 de ani. Analizele farmacocinetice populaționale la pacienți adulți ($n=269$) indică faptul că nu există efecte relevante clinic ale vârstei, sexului, rasei, greutății corporale asupra farmacocineticii glasdegib.

5.3 Date preclinice de siguranță

Constatările principale despre organul țintă după administrarea orală repetată de glasdegib la șobolani și câini, cu o durată de până la 26 și respectiv 39 de săptămâni, au inclus rinichiul (degenerare/necroză) la șobolan și câine, ficatul (necroză/inflamație) numai la câine și testiculul (degenerare), incisivi în creștere (necroză/rupere), osul în creștere (închidere parțială până la completă a epifizei) și nervul periferic (degenerare axonală) numai la șobolan. La ambele specii au fost realizate observații clinice suplimentare de alopecie, pierdere în greutate și tremor muscular/spasme musculare, efecte cunoscute de clasă ale inhibitorilor SMO. Aceste toxicități sistemice au fost în general dependente de doză și observate la expuneri variind de la aproximativ $< 0,03$ până la de 8 ori expunerea relevantă clinic, pe baza comparației non-clinice până la clinice a ASC a componentei nelegate observate la doza clinică recomandată de 100 mg o dată pe zi.

A fost demonstrată reversibilitatea completă a toxicităților de la nivelul rinichiului (degenerare/necroză), nervului periferic (degenerare axonală), tubului seminifer (degenerare testiculară) și a observațiilor clinice de tremor muscular/spasme musculare, după o perioadă de până la 16 săptămâni de recuperare, în timp ce recuperarea parțială a fost demonstrată la nivelul ficatului (necroză/inflamație). Alopecia, efectele osoase și dentare și hipospermatogeneza testiculară observate nu s-au recuperat. În plus, a fost identificată prelungirea intervalului QTc la câini evaluați de la distanță la expuneri C_{max} ale componentei nelegate de aproximativ 4 ori față de expunerea C_{max} a componentei nelegate la doza clinică recomandată de 100 mg o dată pe zi.

Glasdegib nu a fost mutagen la testul *in vitro* de mutație inversă bacteriană (Ames) și nu a fost clastogen la testul *in vitro* pentru aberații cromozomiale ale limfocitelor umane. Glasdegib nu a fost clastogen sau aneurigen la testul micronucleului la șobolan.

Nu au fost efectuate studii privind carcinogenitatea cu glasdegib.

În studii de toxicitate cu doză repetată efectuate la șobolani, constatările observate la nivelul aparatului reproducător masculin au inclus modificări adverse testiculare în cazul administrării de glasdegib la doze ≥ 50 mg/kg și zi și au constat în hipospermatogeneză minimă până la severă, caracterizată de pierderea parțială până la completă a spermatogoniilor, spermatocitelor și spermatidelor și degenerare testiculară. Hipospermatogeneză nu s-a recuperat, în timp ce degenerarea testiculară s-a recuperat. Doza la care au fost observate efectele adverse testiculare la șobolanii masculi a fost identificată la 50 mg/kg și zi, cu expuneri sistemice corespunzătoare care au fost de aproximativ 8 ori mai mari față de cele asociate cu expunerea umană observată la doza de 100 mg o dată pe zi (pe baza ASC a componentei nelegate la speciile respective). Marja de siguranță pentru NOAEL (10 mg/kg și zi) este de 0,6, așadar mai redusă decât este relevant clinic.

În studiile de toxicitate asupra dezvoltării embrio-fetale efectuate la șobolani și iepuri, glasdegib a fost toxic în mod sever față de produsul de concepție, după cum a fost evidențiat prin resorbția completă și/sau avortarea fetoșilor și prin efecte teratogene la valori mai scăzute ale dozei. Efectele teratogene au inclus malformații craniofaciale, malformații ale membrilor, labelor/degetelor, trunchiului și cozii, dilatare a creierului, ochi malpoziționați/malformați, cap cu formă greșită, limba mică, palat, dinți și viscere absente, hernie diafragmatică, edem, trunchi arterial persistent, defecte cardiace, plămân absent, trahee absentă, anomalii costale și vertebrale și structuri malformate sau absente ale scheletului extremităților (în special oasele lungi). Au fost observate malformații severe de dezvoltare la expuneri materne sistemice mai scăzute decât expunerea umană relevantă la doza recomandată de 100 mg o dată pe zi.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Amidonglicolat de sodiu
Celuloză microcristalină (E460(i))
Hidrogenofosfat de calciu (anhidru) (E341(ii))
Stearat de magneziu (E470b)

Película filmată

Lactoză monohidrat
Hipromeloză (E464)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol (E1521)
Triacetină (E1518)
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172) (numai comprimatele de 100 mg)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din PVC (policlorură de vinil) sigilat cu folie din aluminiu care conține 10 comprimate filmate sau flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) cu capac din polipropilenă care conține 30 sau 60 comprimate filmate.

Daurismo 25 mg comprimate filmate

O cutie conține 60 comprimate filmate în 6 blistere.

O cutie conține 60 comprimate filmate într-un flacon din PEÎD.

Daurismo 100 mg comprimate filmate

O cutie conține 30 comprimate filmate în 3 blistere.

O cutie conține 30 comprimate filmate într-un flacon din PEÎD.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Daurismo 25 mg comprimate filmate

EU/1/20/1451/001

EU/1/20/1451/002

Daurismo 100 mg comprimate filmate

EU/1/20/1451/003

EU/1/20/1451/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
 - la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
 - **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**
- DAPP trebuie să se asigure că în toate Statele Membre unde DAURISMO este comercializat, toți pacienții de sex masculin vor primi prin intermediul medicului lor prescriptor Cardul de avertizare a pacientului. Cardul de avertizare a pacientului trebuie să conțină următoarele elemente cheie:
- Glasdegib poate fi prezent în spermă, prezentând un risc potențial de toxicitate pentru reproducere și dezvoltare
 - Trebuie utilizate măsuri contraceptive eficace (prezervativ cu spermicid, dacă este disponibil), chiar și după vasectomie și timp de cel puțin 30 de zile după ultima doză, din cauza riscului potențial de expunere a partenerelor pacienților la glasdegib prin spermă

- Importanța informării unui furnizor de servicii de sănătate de îndată ce o sarcină este suspectată, fie la o pacientă, fie la o parteneră a unui pacient
- Reamintire că pacientul nu trebuie să doneze spermă în timpul tratamentului cu Daurismo și timp de cel puțin 30 de zile după ultima doză
- Recomandarea de a solicita sfaturi cu privire la conservarea eficace a fertilității pentru bărbați înainte de inițierea tratamentului cu glasdegib.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE – COMPRIMATE 25 MG****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Daurismo 25 mg comprimate filmate
glasdegib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține glasdegib maleat, echivalent cu glasdegib 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză (vezi prospectul pentru informații suplimentare).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 comprimate **filmate**

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1451/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Daurismo 25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETELE FLACONULUI – COMPRIMATE 25 MG****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Daurismo 25 mg comprimate filmate
glasdegib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține glasdegib maleat, echivalent cu glasdegib 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză (vezi prospectul pentru informații suplimentare).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 comprimate **filmate**

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1451/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Daurismo 25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE – COMPRIMATE 25 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Daurismo 25 mg comprimate
glasdegib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG (ca siglă a deținătorului APP)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE – COMPRIMATE 100 MG****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Daurismo 100 mg comprimate filmate
glasdegib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține glasdegib maleat, echivalent cu glasdegib 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză (vezi prospectul pentru informații suplimentare).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate **filmate**

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1451/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Daurismo 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI - COMPRIMATE 100 MG****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Daurismo 100 mg comprimate filmate
glasdegib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține glasdegib maleat, echivalent cu glasdegib 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză (vezi prospectul pentru informații suplimentare).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate **filmate**

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1451/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Daurismo 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE – COMPRIMATE 100 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Daurismo 100 mg comprimate
glasdegib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG (ca siglă a deținătorului APP)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Daurismo 25 mg comprimate filmate Daurismo 100 mg comprimate filmate glasdegib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Daurismo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Daurismo
3. Cum să luați Daurismo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Daurismo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Daurismo și pentru ce se utilizează

Daurismo este un medicament împotriva cancerului, care conține substanța activă glasdegib.

Daurismo este utilizat împreună cu un alt medicament împotriva cancerului, citarabina, pentru a trata adulți nou diagnosticați cu un cancer al sângelui numit leucemie acută mieloidă (LAM).

Cum acționează Daurismo

În LAM, celulele canceroase numite celule stem produc în mod constant noi celule canceroase leucemice. Daurismo acționează prin blocarea unui proces cheie în aceste celule stem, numit calea Hedgehog (Hh). Aceasta le reduce capacitatea de a produce celule canceroase noi. Prin blocarea căii Hh, Daurismo poate, de asemenea, să facă celulele canceroase mai sensibile la un medicament împotriva cancerului, citarabina, utilizat pentru a trata LAM. Asocierea dintre Daurismo și medicamentul citarabină poate determina creșterea speranței de viață a pacienților prin scăderea creșterii cancerului și, posibil, prin inducerea creșterii morții celulelor canceroase.

Dacă aveți orice întrebări despre cum acționează Daurismo sau motivul pentru care v-a fost prescris acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Daurismo

Nu luați Daurismo

- dacă sunteți alergic la glasdegib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Daurismo, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale

- dacă dumneavoastră sau partenera dumneavoastră puteți/poate rămâne gravidă (vezi secțiunea Sarcina, alăptarea și fertilitatea).
- dacă ați prezentat vreodată prelungirea intervalului QT (o modificare a activității electrice a inimii, care poate provoca ritmuri neregulate grave ale bătăilor inimii) sau știți că sunteți în pericol să prezentați această afecțiune.
- dacă luați alte medicamente despre care vi s-a spus că pot prelungi intervalul QT.
- dacă analizele de sânge arată că aveți valori anormale ale electroliților (de exemplu, calciu, magneziu, potasiu).
- dacă aveți probleme cu rinichii.
- dacă ați avut crampe sau slăbiciune musculară în trecut.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră în timpul administrării acestui medicament:

- dacă vă dor mușchii sau dacă resimțiți crampe musculare sau slăbiciune musculară inexplicabilă în timpul tratamentului cu Daurismo. Este posibil să fie nevoie ca medicul să vă modifice doza sau să vă oprească temporar sau permanent tratamentul.

Copii și adolescenți

Daurismo nu trebuie utilizat la pacienți cu vârsta sub 18 ani.

Daurismo împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Printre acestea se numără și medicamentele eliberate fără prescripție medicală și medicamentele pe bază de plante. Acest lucru este necesar întrucât Daurismo poate afecta modul în care acționează anumite medicamente. Anumite medicamente pot afecta modul în care acționează Daurismo.

În special următoarele pot determina creșterea riscului de reacții adverse la Daurismo:

- boceprevir – un medicament utilizat pentru tratarea hepatitei C.
- cobicistat, ritonavir, telaprevir – medicamente utilizate pentru a trata infecția cu HIV.
- itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol – medicamente utilizate pentru tratarea infecțiilor fungice.
- troleandomicină – un medicament utilizat pentru tratarea infecțiilor bacteriene.
- conivaptan – un medicament utilizat pentru a regla dezechilibrul dintre apă și sare.
- amiodaronă, disopiramidă, dofetilidă, ibutilidă, sotalol, chinidină – medicamente utilizate pentru tratarea problemelor inimii.
- droperidol, haloperidol, pimoziidă – medicamente utilizate pentru tratarea bolilor psihotice.
- moxifloxacină – un medicament utilizat pentru tratarea unui anumit tip de infecție bacteriană.
- metadonă – un medicament utilizat pentru tratarea durerii și pentru tratamentul dependenței de opioide.

Următoarele medicamente pot reduce eficacitatea Daurismo:

- carbamazepină, fenitoină, antiepileptice - medicamente utilizate pentru tratarea convulsiilor sau crizelor epileptice.
- rifampicină – un medicament utilizat pentru tratarea tuberculozei (TB).
- Sunătoarea (*Hypericum perforatum*) – un produs din plante utilizat pentru a trata depresia ușoară și anxietatea.
- enzalutamidă – un medicament utilizat pentru tratarea cancerului de prostată.
- mitotan – un medicament utilizat pentru tratarea cancerului de glandă suprarenală.
- bosentan – un medicament utilizat pentru tratarea hipertensiunii arteriale.

- efavirenz, etravirină – medicamente utilizate pentru tratarea infecției HIV.
- modafinil – un medicament utilizat pentru tratarea tulburărilor de somn.
- nafcilină - un medicament utilizat pentru tratarea anumitor tipuri de infecții bacteriene.

Daurismo împreună cu alimente și băuturi

Nu beți suc de grepfrut și nu mâncați grepfrut în timpul tratamentului cu Daurismo, deoarece poate schimba cantitatea de Daurismo din organismul dumneavoastră.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Sarcina

Trebuie să nu rămâneți gravidă în timp ce luați Daurismo și trebuie să întrerupeți administrarea dacă sunteți gravidă. Daurismo poate provoca malformații congenitale severe copiilor sau poate duce la decesul fătului.

Medicul dumneavoastră vă va furniza informații suplimentare despre efectele Daurismo asupra fătului și vă va face un test de sarcină înainte de a începe să luați acest medicament.

Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră imediat dacă partenera dumneavoastră rămâne gravidă sau credeți că puteți fi gravidă în timpul tratamentului și timp de 30 de zile după ultima doză de Daurismo. Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Contracepția la femei și bărbați

Femei

Trebuie să utilizați întotdeauna metode contraceptive eficiente (contracepție) în timp ce luați Daurismo și timp de cel puțin 30 de zile după ultima doză de Daurismo. Adresați-vă medicului dumneavoastră cu privire la metodele de contracepție care sunt potrivite pentru dumneavoastră și partenerul dumneavoastră.

Bărbați

Bărbații trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente, inclusiv prezervative (cu spermicid, dacă este disponibil), chiar dacă și-au făcut o vasectomie, în timp ce iau Daurismo și timp de cel puțin 30 de zile după ultima doză de Daurismo.

Nu trebuie să donați spermă cât timp luați Daurismo și timp de cel puțin 30 de zile după ultima doză.

Alăptarea

Nu alăptați în timp ce luați Daurismo sau timp de o săptămână după ultima doză de Daurismo. Nu se cunoaște dacă Daurismo trece în laptele matern și face rău copilului dumneavoastră.

Fertilitatea

Daurismo poate afecta fertilitatea masculină și feminină. Înainte să luați Daurismo, adresați-vă medicului dumneavoastră cu privire la păstrarea fertilității.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Dacă vă simțiți obosit sau aveți crampe musculare, durere sau greață (senzație de rău) pe parcursul tratamentului cu Daurismo, aveți grijă deosebită atunci când conduceți vehicule și folosiți utilaje.

Daurismo conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (mai puțin de 23 mg) per comprimat, adică practic Daurismo „nu conține sodiu”.

Daurismo conține lactoză

Acest medicament conține lactoză (care se găsește în lapte sau produse lactate).

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat ca aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Daurismo

Luați Daurismo o dată pe zi, la aproximativ aceeași oră. Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de un comprimat de 100 mg administrat pe cale orală, o dată pe zi, cu sau fără alimente.

Dacă manifestați anumite reacții adverse în timp ce luați Daurismo (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”), medicul dumneavoastră vă poate scădea doza sau opri tratamentul, fie temporar, fie permanent.

Dacă vărsați după ce luați Daurismo

Dacă vărsați după ce luați o doză de Daurismo, nu luați o doză suplimentară, ci luați doza următoare la ora obișnuită.

Dacă luați mai mult Daurismo decât trebuie

Dacă luați din greșeală prea multe comprimate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Este posibil să aveți nevoie de asistență medicală de urgență.

Dacă uitați să luați Daurismo

Dacă uitați să luați un comprimat, luați-l de îndată ce vă amintiți, dacă nu au trecut mai mult de 10 ore de la momentul programat pentru administrarea dozei, caz în care trebuie să săriți peste doză. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Daurismo

Nu încetați să luați Daurismo decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să o faceți.

Este important să luați Daurismo zilnic, cât timp medicul dumneavoastră vi-l prescrie. Dacă nu puteți să luați medicamentul așa cum vi l-a prescris medicul dumneavoastră sau sunteți de părere că nu mai aveți nevoie de el, discutați imediat cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Daurismo poate provoca malformații congenitale severe. Poate, de asemenea, să ducă la decesul fătului înainte de a se naște sau la scurt timp după ce s-a născut. Nu trebuie să rămâneți gravidă în timp ce luați acest medicament (vezi pct. 2 „Ce trebuie să știți înainte să luați Daurismo”).

Alte reacții adverse la Daurismo, în cazul administrării în asociere cu citarabină, includ:

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- hemoglobină scăzută
- sângerare
- febră
- greață
- pierdere a poftei de mâncare

- durere musculară
- senzație de oboseală
- număr de trombocite scăzut în sânge
- diaree
- pneumonie
- modificări ale gustului
- umflare a brațelor și picioarelor
- constipație
- durere abdominală (de burtă)
- erupție trecătoare pe piele
- scurtare a respirației
- vărsături
- pierdere în greutate
- număr de globule albe scăzut
- număr scăzut al unui tip de globule albe (neutrofile)
- durere articulară
- cădere a părului

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- modificări ale activității electrice a inimii
- palpitații ale inimii
- infecții ale sângelui
- senzație de arsură în timpul urinării și necesitatea de a urina frecvent și urgent (pot fi simptomele unei infecții a tractului urinar)
- iritație la nivelul gurii

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Daurismo

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe folia blisterului sau pe flacon după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați acest medicament dacă ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de deteriorare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Daurismo

- Substanța activă este glasdegib.
Daurismo 25 mg comprimate filmate: fiecare comprimat filmat conține glasdegib maleat, echivalent cu glasdegib 25 mg.
Daurismo 100 mg comprimate filmate: fiecare comprimat filmat conține glasdegib maleat, echivalent cu glasdegib 100 mg.

- Celelalte componente sunt:
Nucleul comprimatului: amidonglicolat de sodiu, celuloză microcristalină, hidrogenofosfat de calciu anhidru și stearat de magneziu. Vezi pct. 2 „Daurismo conține sodiu”.
Película filmată: lactoză monohidrat, hipromeloză, dioxid de titan, macrogol, triacetină, oxid galben de fer și oxid roșu de fer (numai comprimatele de 100 mg). Vezi pct. 2 „Daurismo conține lactoză”.

Cum arată Daurismo și conținutul ambalajului

Daurismo 25 mg comprimate filmate

- Comprimate filmate rotunde, de culoare galbenă, marcate cu „Pfizer” pe o parte și cu „GLS 25” pe cealaltă parte.
- Furnizate în blistere cu 10 comprimate. Fiecare ambalaj conține 60 de comprimate fie în 6 blistere, fie într-un flacon din plastic.

Daurismo 100 mg comprimate filmate

- Comprimate filmate rotunde, de culoare portocaliu deschis, marcate cu „Pfizer” pe o parte și cu „GLS 100” pe cealaltă parte.
- Furnizate în blistere cu 10 comprimate. Fiecare ambalaj conține 30 de comprimate fie în 3 blistere, fie într-un flacon din plastic.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

Fabricantul

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

Belgique/België/Belgien

Pfizer S.A. / N.V.
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

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel. +356 21344610

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

Franța

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Irlanda

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

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer Norge 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

Portugalia

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal 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 Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Regatul Unit

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.