

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Daurismo 25 mg potahované tablety
Daurismo 100 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Daurismo 25 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje glasdegib-maleát odpovídající 25 mg glasdegibu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 1,3 mg monohydrátu laktózy.

Daurismo 100 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje glasdegib-maleát odpovídající 100 mg glasdegibu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Daurismo 25 mg potahované tablety

Kulatá žlutá potahovaná tableta o průměru 7 mm s vyraženým nápisem „Pfizer“ na jedné straně a „GLS 25“ na druhé straně.

Daurismo 100 mg potahované tablety

Kulatá světle oranžová potahovaná tableta o průměru 11 mm s vyraženým nápisem „Pfizer“ na jedné straně a „GLS 100“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Daurismo je indikován v kombinaci s nízkodávkovaným cytarabinem k léčbě nově diagnostikované *de novo* nebo sekundární akutní myeloidní leukemie (AML) u dospělých pacientů, kteří nejsou vhodnými kandidáty pro standardní indukční chemoterapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Daurismo smí být předepsán pouze lékařem, který má zkušenosti s léčbou onkologickými léčivými přípravky, nebo pod jeho odborným dohledem.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku je 100 mg glasdegibu jednou denně v kombinaci s nízkodávkovaným cytarabinem (viz bod 5.1). Léčba glasdegibem má probíhat tak dlouho, dokud je pozorován klinický přínos pro pacienta.

Zpožděné či vynechané dávky glasdegibu

Pokud dojde k vyzvracení podané dávky, nemá se podávat náhradní dávka; pacienti mají vyčkat až na další naplánovanou dávku. Pokud je dávka vynechána nebo není užita v obvyklou dobu, má se užít ihned, jakmile si pacient vzpomene, pokud neuplynulo více než 10 hodin od plánované doby podání. Pokud již tato doba uplynula, pacient již nemá vynechanou dávku užívat. Pacienti nesmí užít 2 dávky najednou, aby nahradili vynechanou dávku.

Úpravy dávky

Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti mohou být nutné úpravy dávky. Pokud je nezbytné dávku snížit, má být dávka glasdegibu snížena na 50 mg užívaných perorálně jednou denně.

V tabulkách 1, 2, 3 a 4 jsou uvedeny pokyny pro úpravu dávky a postup při specifických nežádoucích účincích.

Počáteční dávku není třeba upravovat s ohledem na věk, rasu, pohlaví nebo tělesnou hmotnost pacienta (viz bod 5.2).

Vyhodnocení laboratorních hodnot a abnormalit QT intervalu před zahájením léčby

Před zahájením léčby a nejméně jednou týdně po dobu prvního měsíce má být vyhodnocen celkový krevní obraz, elektrolyty, renální funkce a funkce jater (viz bod 4.4). Hladinu sérové kreatininkinázy (CK) je třeba vyhodnotit před zahájením léčby a poté dle klinické indikace (např. v případě výskytu známek a příznaků poškození svalů; viz bod 4.4). Monitorování elektrokardiogramu (EKG) má být provedeno před zahájením léčby, přibližně jeden týden po zahájení léčby a poté jednou měsíčně po dobu následujících dvou měsíců, aby bylo možné posoudit prodloužení QT intervalu korigovaného vzhledem k srdeční frekvenci (QTc) (viz bod 4.4).

Tabulka 1. Úprava dávky a postup při nežádoucích účincích – prodloužení QT intervalu (prodloužení korigovaného QT intervalu na alespoň 2 samostatných elektrokardiogramech (EKG))

Nežádoucí účinek: prodloužení QT intervalu	Doporučení pro úpravu dávky a postup
Korigovaný QT interval 480 ms až 500 ms	Stanovte hladinu elektrolytů a doplňte je podle klinické potřeby. Zkontrolujte a upravte souběžně užívané léčivé přípravky se známými účinky prodlužujícími korigovaný QT interval (viz bod 4.5). Po úpravě prodloužení korigovaného QT intervalu na hodnotu menší než nebo rovnu 480 ms opakujte vyřešení EKG alespoň jednou týdně po dobu 2 týdnů.
Korigovaný QT interval větší než 500 ms	Stanovte hladinu elektrolytů a doplňte je podle klinické potřeby. Zkontrolujte a upravte souběžně užívané léčivé přípravky se známými účinky prodlužujícími korigovaný QT interval (viz bod 4.5). Přerušete léčbu přípravkem Daurismo. Znovu zahajte léčbu přípravkem Daurismo se sníženou dávkou 50 mg jednou denně, jakmile se korigovaný QT interval vrátí na hodnotu v rozsahu 30 ms od výchozí hodnoty či na hodnotu menší než nebo rovnu 480 ms. Po úpravě prodloužení korigovaného QT intervalu provádějte vyšetření EKG alespoň jednou týdně po dobu 2 týdnů. Pokud lze identifikovat alternativní etiologii prodloužení korigovaného QT intervalu, zvažte opětovné navýšení dávky přípravku Daurismo na 100 mg denně.
Prodloužení korigovaného QT intervalu a život ohrožující arytmie	Trvale ukončete léčbu přípravkem Daurismo.

Tabulka 2. Úprava dávky a postup při zvýšení hladiny CK a při nežádoucích příhodách týkajících se svalů

Nežádoucí účinek: závažnost zvýšení hladiny CK	Doporučení pro úpravu dávky a postup
Stupeň 1 [zvýšení hladiny CK > ULN – 2,5x ULN]	Pokračujte v léčbě přípravkem Daurismo se stejnou dávkou a monitorujte hladiny CK každý týden až do dosažení výchozího stavu a poté je monitorujte jednou měsíčně. Sledujte změny svalových příznaků až do dosažení výchozího stavu. Pravidelně kontrolujte renální funkce (sérový kreatinin) a zajistěte, aby byl pacient adekvátně hydratován.
Stupeň 2 bez poruchy funkce ledvin (sérový kreatinin ≤ ULN) [zvýšení hladiny CK > 2,5x ULN – 5x ULN]	Přerušete léčbu přípravkem Daurismo a monitorujte hladiny CK jednou týdně až do dosažení výchozího stavu. Sledujte změny svalových příznaků až do dosažení výchozího stavu. Po dosažení výchozího stavu pokračujte v léčbě přípravkem Daurismo se stejnou dávkou a provádějte měření hladiny CK jednou měsíčně. Pravidelně kontrolujte renální funkce (sérový kreatinin) a zajistěte, aby byl pacient adekvátně hydratován. Pokud se příznaky vyskytnou znovu, přerušete léčbu přípravkem Daurismo až do dosažení výchozího stavu. Znovu zahajte léčbu přípravkem Daurismo v dávce 50 mg denně a následujte stejná doporučení pro monitorování. Pokud příznaky přetrvávají, zvažte přerušování léčby přípravkem Daurismo.
Stupeň 3 nebo 4 bez poruchy funkce ledvin (sérový kreatinin ≤ ULN) [stupeň 3 (zvýšení hladiny CK > 5x ULN – 10x ULN)] [stupeň 4 (zvýšení hladiny CK > 10x ULN)]	Přerušete léčbu přípravkem Daurismo a monitorujte hladiny CK jednou týdně až do dosažení výchozího stavu. Sledujte změny svalových příznaků až do dosažení výchozího stavu. Pravidelně kontrolujte renální funkci (sérový kreatinin) a zajistěte, aby byl pacient adekvátně hydratován. Pokud není renální funkce poškozena a CK dosáhne výchozí hladiny, zvažte pokračování v léčbě přípravkem Daurismo v dávce 50 mg denně. Po opětovném zahájení podávání přípravku Daurismo měřte hladiny CK po dobu 2 měsíců každý týden a poté jednou měsíčně.
Stupeň 2, 3 nebo 4 s poruchou funkce ledvin (sérový kreatinin > ULN podle CTCAE 4.0)	Pokud je renální funkce poškozena, přerušete léčbu přípravkem Daurismo a zajistěte, aby byl pacient adekvátně hydratován, a posuďte jiné sekundární příčiny poruchy funkce ledvin. Monitorujte hladiny CK a sérového kreatininu jednou týdně až do dosažení výchozího stavu. Sledujte změny svalových příznaků až do dosažení výchozího stavu. Pokud se hladina CK a sérového kreatininu navrátí do výchozího stavu, zvažte pokračování v léčbě přípravkem Daurismo v dávce 50 mg denně a provádějte měření hladiny CK po dobu 2 měsíců každý týden a poté jednou měsíčně; jinak léčbu trvale ukončete.

Vysvětlivky: CK = kreatinkináza; ULN = horní hranice normálních hodnot; CTCAE = běžná terminologická kritéria pro nežádoucí účinky (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Tabulka 3. Úprava dávky a postup při nežádoucích účincích – hematologická toxicita

Nežádoucí účinek: hematologická toxicita	Doporučení pro úpravu dávky a postup
Počet trombocytů nižší než $10 \times 10^9/l$ po dobu delší než 42 dnů za nepřítomnosti onemocnění	Trvale ukončete léčbu přípravkem Daurismo a nízkodávkovaným cytarabinem.
Počet neutrofilů nižší než $0,5 \times 10^9/l$ po dobu delší než 42 dnů za nepřítomnosti onemocnění	Trvale ukončete léčbu přípravkem Daurismo a nízkodávkovaným cytarabinem.

Tabulka 4. Úprava dávky a postup při nežádoucích účincích – nehematologická toxicita

Nežádoucí účinek: nehematologická toxicita	Doporučení pro úpravu dávky a postup
	Pokud je nežádoucí účinek připisován nízkodávkovanému cytarabinu a nikoli přípravku Daurismo, lze upravit dávku nízkodávkovaného cytarabinu, zatímco přípravek Daurismo se má nadále podávat ve stejném dávkování.
Stupeň 3*	Přerušte léčbu přípravkem Daurismo a/nebo nízkodávkovaným cytarabinem, dokud nedojde ke zlepšení příznaků na stupeň ≤ 1 nebo k jejich navrácení do výchozího stavu. Znovu zahajte léčbu přípravkem Daurismo ve stejné dávce nebo se sníženou dávkou 50 mg. Znovu zahajte léčbu nízkodávkovaným cytarabinem ve stejné dávce nebo se sníženou dávkou 15 mg nebo 10 mg. Pokud dojde k opětovnému projevu toxicity, přerušte léčbu přípravkem Daurismo a/nebo nízkodávkovaným cytarabinem.[†]
Stupeň 4*	Vysaďte léčbu přípravkem Daurismo, dokud nedojde ke zlepšení příznaků na stupeň ≤ 1 nebo k jejich navrácení do výchozího stavu. Po zotavení buď znovu zahajte léčbu přípravkem Daurismo v dávce 50 mg, anebo léčbu přerušte dle úsudku předepisujícího lékaře.

* Klasifikace dle kritérií CTCAE 4.0: Stupeň 1 je mírný, stupeň 2 je středně závažný, stupeň 3 je závažný, stupeň 4 je život ohrožující.

[†] Pokud se lékař rozhodne trvale ukončit léčbu nízkodávkovaným cytarabinem, má se rovněž přerušit léčba přípravkem Daurismo; výjimkou jsou případy, kdy daný pacient vykazuje klinický prospěch a toleruje léčbu přípravkem Daurismo.

Vysvětlivky: CTCAE = běžná terminologická kritéria pro nežádoucí účinky (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Úprava dávky při souběžném použití se středně silnými induktory CYP3A4

Souběžnému použití přípravku Daurismo se středně silnými induktory CYP3A4 je třeba se vyhnout. Pokud se souběžnému použití středně silných induktorů CYP3A4 není možné vyhnout, dávka přípravku Daurismo má být zvýšena dle tolerance pacienta, jak je uvedeno v tabulce 5. Po přerušení podávání středně silného induktoru CYP3A4 po dobu 7 dnů má být obnoveno podávání přípravku Daurismo v takové dávce, jež byla užívána před zahájením podávání středně silného induktoru CYP3A4 (viz bod 4.5).

Tabulka 5. Doporučení pro úpravu dávky přípravku Daurismo při souběžném použití se středně silnými induktory CYP3A4

Stávající dávka	Upravená dávka
100 mg perorálně jednou denně	200 mg perorálně jednou denně
50 mg perorálně jednou denně	100 mg perorálně jednou denně

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater nejsou doporučeny žádné úpravy dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin nejsou doporučeny žádné úpravy dávky. U pacientů vyžadujících hemodialýzu nejsou dostupné žádné údaje (viz bod 5.2).

Starší pacienti (≥ 65 let)

U starších pacientů není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Daurismo u pediatrické populace (< 18 let) nebyla stanovena. Přípravek Daurismo se nemá používat u pediatrické populace, neboť se neočekává významný terapeutický přínos oproti stávající léčbě pediatrických pacientů (viz bod 5.1).

Způsob podání

Přípravek Daurismo je určen k perorálnímu podání. Lze jej užívat s jídlem nebo bez jídla.

Pacienty je třeba vést k tomu, aby svoji dávku užívali každý den vždy přibližně ve stejnou dobu.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Embryofetální toxicita

Na základě mechanismu účinku a zjištění ze studií embryofetální vývojové toxicity u zvířat lze vyvodit, že přípravek Daurismo může způsobit embryofetální úmrtí či závažné vrozené vady, je-li podáván těhotné ženě. Těhotné ženy je třeba poučit o potenciálním riziku pro plod (viz bod 4.6).

Přípravek Daurismo se nemá podávat v těhotenství ani u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci. Před zahájením léčby přípravkem Daurismo je třeba u pacientek ve fertilním věku vyloučit těhotenství. Ženy ve fertilním věku je třeba poučit o tom, aby během léčby přípravkem Daurismo a po dobu nejméně 30 dnů po poslední dávce vždy používaly účinnou antikoncepci (viz bod 4.6).

Muži

Glasdegib může být přítomen ve spermatu. Pacienty, kteří mají partnerku, je třeba poučit o možném riziku expozice spermatem a o tom, aby po celou dobu léčby přípravkem Daurismo a po dobu nejméně 30 dnů po poslední dávce používali účinnou antikoncepci, včetně kondomu (se spermicidním přípravkem, je-li to možné), a to i v případě, že mají provedenou vazektomii, aby bylo zabráněno expozici těhotné partnerky nebo partnerky ve fertilním věku (viz bod 4.6).

Pokud pacientka nebo partnerka pacienta otěhotní či má podezření na těhotenství během léčby přípravkem Daurismo nebo během 30 dnů po poslední dávce, musí o tom neprodleně informovat svého lékaře (viz bod 4.6).

Na základě neklinických bezpečnostních zjištění lze vyvodit, že glasdegib má potenciál ovlivnit reprodukční funkci u mužů. Muži mají před zahájením léčby přípravkem Daurismo vyhledat radu o účinné ochraně fertility (viz bod 4.6).

Prodloužení QT intervalu

V randomizované studii (studii 1) pacientů s AML a vysoce rizikovým MDS (myelodysplastickým syndromem) léčených buď přípravkem Daurismo s nízkodávkovaným cytarabinem, anebo samotným nízkodávkovaným cytarabinem, bylo hlášeno prodloužení QT intervalu stupně 3/4 u 3,5% pacientů léčených přípravkem Daurismo s nízkodávkovaným cytarabinem v porovnání s 2,4% pacienty léčených samotným nízkodávkovaným cytarabinem.

Před zahájením léčby přípravkem Daurismo, nejméně jednou týdně po dobu prvního měsíce a dále jednou měsíčně po dobu trvání terapie mají být vyhodnoceny hladiny elektrolytů. Elektrolytové abnormality je třeba upravit.

Je třeba posoudit souběžně užívané léčivé přípravky. K léčivým přípravkům, které mají známé účinky prodlužující QT interval a/nebo potenciál silného inhibitoru CYP3A4, je třeba zvážit alternativy.

Monitorování EKG má být provedeno před zahájením léčby přípravkem Daurismo, přibližně jeden týden po zahájení léčby a poté jednou měsíčně po dobu následujících dvou měsíců, aby bylo možné posoudit prodloužení QTc intervalu. U pacientů s vrozeným syndromem dlouhého QT, městnavým srdečním selháním, elektrolytovými abnormalitami nebo u těch, kteří užívají léčivé přípravky, o nichž je známo, že prodlužují QTc interval, se doporučuje častější monitorování EKG. Pokud je výsledek vyšetření EKG abnormální, pak se má měření zopakovat. Abnormality je třeba okamžitě řešit a má se zvážit úprava dávky (viz body 4.2 a 4.5).

Monitorování krevního obrazu a funkce jater

Před zahájením léčby a nejméně jednou týdně po dobu prvního měsíce má být vyhodnocen celkový krevní obraz a funkce jater. Poté mají být funkce jater a krevní obraz monitorovány dle klinické indikace, ale nejméně jednou měsíčně. V případě jaterní nebo hematologické toxicity může být nutné upravit dávku (viz bod 4.2).

Nežádoucí příhody týkající se svalů

Ve studii 1 byly pozorovány svalové spazmy u 22,6 % pacientů léčených přípravkem Daurismo s nízkodávkovaným cytarabinem v porovnání s 4,8% pacientů léčených samotným nízkodávkovaným cytarabinem.

Všichni pacienti, kteří zahajují terapii přípravkem Daurismo, musí být informováni o riziku nežádoucích příhod týkajících se svalů. Pacienti musí být poučeni o tom, že mají ihned hlásit jakoukoli nevysvětlitelnou bolest, citlivost nebo slabost svalů, která se objeví během léčby přípravkem Daurismo, nebo pokud příznaky přetrvávají i po jejím přerušení.

Hladinu sérové CK je třeba vyhodnotit před zahájením léčby přípravkem Daurismo a poté podle klinické potřeby (např. v případě výskytu známek a příznaků poškození svalů). Při zvýšení hladiny CK vysokého stupně se doporučuje postupovat dle současných standardů lékařské praxe a dodržovat příslušné doporučené léčebné postupy. Je třeba řídit se doporučením pro úpravu dávky nebo léčby (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Pacienti s již existující poruchou funkce ledvin nebo rizikovými faktory pro renální dysfunkci mají být pečlivě sledováni. Renální funkce má být vyhodnocena před zahájením léčby přípravkem Daurismo a nejméně jednou týdně po dobu prvního měsíce terapie. Elektrolyty a renální funkce mají být po dobu léčby monitorovány jednou měsíčně (viz bod 4.2).

Pomocné látky

Intolerance laktózy

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku glasdegibu

V prostředí *in vitro* je CYP3A4 zodpovědný za většinu deplece glasdegibu a přispívá k tvorbě dalších méně významných oxidačních metabolitů, přičemž CYP2C8 a UGT1A9 rovněž hrají v metabolismu glasdegibu menší roli.

Látky, které mohou zvýšit plazmatickou koncentraci glasdegibu

Inhibitory CYP3A4

Ketokonazol, silný inhibitor CYP3A4, podávaný v dávce 400 mg jednou denně po dobu 7 dnů, zvýšil průměrnou plochu pod křivkou (AUC_{inf}) 2,4násobně a maximální plazmatickou koncentraci (C_{max}) o 40 % po perorálním podání jednorázové dávky 200 mg glasdegibu u zdravých subjektů. Při souběžném podávání se silnými inhibitory CYP3A4 (např. boceprevirem, kobicistatem, konivaptanem, itraconazolem, ketokonazolem, posakonazolem, telaprevirem, troleandomycinem, vorikonazolem, ritonavirem, grapefruitem či grapefruitovou šťávou) je třeba opatrnosti, protože může dojít ke zvýšení plazmatické koncentrace glasdegibu. Je-li to možné, doporučuje se alternativní souběžně užívaný léčivý přípravek s žádným nebo s minimálním potenciálem inhibice CYP3A4 (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky měnící žaludeční pH

Souběžné podání jednorázové dávky 100 mg glasdegibu na lačno s více dávkami inhibitoru protonové pumpy (IPP), rabeprazolu, nevedlo ke změně plazmatické expozice glasdegibu (poměr AUC_{inf} : 100,6 %). Souběžné podávání glasdegibu s látkami snižujícími kyselost (včetně IPP, antagonistů H_2 -receptorů a lokálně působících antacid) je povoleno.

Látky, které mohou snížit plazmatickou koncentraci glasdegibu

Induktory CYP3A4

Rifampicin, silný induktor CYP3A4, podávaný v dávce 600 mg jednou denně po dobu 11 dnů, snížil průměrnou AUC_{inf} o 70 % a C_{max} o 35 % po podání jednorázové dávky 100 mg glasdegibu u zdravých subjektů. Souběžnému použití se silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicinem, karbamazepinem, enzalutamidem, mitotánem, fenytoinem a třezalkou tečkovanou) je třeba zamezit, protože by to pravděpodobně vedlo ke snížení plazmatické koncentrace glasdegibu.

Simulace za použití fyziologicky založeného farmakokinetického modelování naznačují, že souběžné podávání efavirenzu (středně silného induktoru CYP3A4) s glasdegibem snížilo AUC_{inf} glasdegibu o 55 % a C_{max} o 25 %. Souběžnému použití středně silných induktorů CYP3A4 (např. bosentanu, efavirenzu, etravirinu, modafinilu, nafcilinu) je třeba zamezit, protože mohou rovněž snížit plazmatické koncentrace glasdegibu (viz bod 4.4). Pokud nelze souběžnému použití středně silných induktorů CYP3A4 zamezit, je třeba dávku přípravku Daurismo zvýšit (viz bod 4.2).

Vliv glasdegibu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Farmakodynamické interakce

Léčivé přípravky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval

Glasdegib může prodloužit QT interval. Proto je třeba pečlivě zvážit souběžné použití glasdegibu s jinými léčivými přípravky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval nebo indukují *torsades de pointes* (jako jsou amiodaron, disopyramid, dofetilid, ibutilid, sotalol, chinidin, droperidol, haloperidol, methadon, moxifloxacin, pimoqid) (viz body 4.2 a 4.4).

Farmakokinetické interakce

Transportéry léčiv

Studie *in vitro* ukázaly, že glasdegib může mít potenciál inhibovat transport zprostředkovaný P-glykoproteinem (P-gp, gastrointestinální [GI] trakt) a proteinem rezistence nádorového onemocnění prsu (BCRP, systémově a v místě GI traktu) při klinicky relevantních koncentracích. Proto je třeba substráty P-gp (např. digoxin) nebo BCRP s úzkým terapeutickým indexem používat v kombinaci s glasdegibem s opatrností.

Studie in vitro inhibice transportérů

Studie *in vitro* ukázaly, že glasdegib může mít potenciál inhibovat (MATE)1 a MATE2K při klinicky relevantních koncentracích.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Pokud je přípravek Daurismo používán u žen ve fertilním věku, pak mají být poučeny o nutnosti zamezit otěhotnění. Před zahájením léčby je třeba u pacientek ve fertilním věku vyloučit těhotenství. Pokud pacientka otěhotní během období, ve kterém užívá přípravek Daurismo, pak je třeba tuto pacientku poučit o potenciálním riziku pro plod.

Na základě mechanismu účinku a zjištění ze studií embryofetálního vývoje u zvířat lze vyvodit, že přípravek Daurismo může způsobit poškození plodu, je-li podáván těhotné ženě. Ženy ve fertilním věku užívající tento léčivý přípravek mají vždy používat účinnou antikoncepci, a to během léčby přípravkem Daurismo a po dobu nejméně 30 dnů po poslední dávce. Pokud pacientka otěhotní či má podezření na těhotenství během léčby přípravkem Daurismo nebo během 30 dnů po poslední dávce, musí to ihned oznámit svému lékaři (viz bod 4.4).

Muži

Glasdegib může být přítomen ve spermatu. Pacienti nesmí darovat sperma během léčby přípravkem Daurismo a po dobu nejméně 30 dnů po poslední dávce. Pacienty, kteří mají partnerku, je třeba poučit o možném riziku expozice spermatem a o tom, aby po celou dobu léčby přípravkem Daurismo a po dobu nejméně 30 dnů po poslední dávce používali účinnou antikoncepci, včetně kondomu (se spermicidním přípravkem, je-li to možné), a to i v případě, že mají provedenou vazektomii, aby bylo zabráněno expozici těhotné partnerky nebo partnerky ve fertilním věku. Pacienti musí ihned informovat svého lékaře, pokud jejich partnerka otěhotní během období, ve kterém užívají přípravek Daurismo, nebo během 30 dnů po poslední dávce (viz bod 4.4).

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Daurismo těhotným ženám nejsou k dispozici. Na základě mechanismu účinku a zjištění ze studií embryofetální vývojové toxicity u zvířat lze vyvodit, že glasdegib může způsobit poškození plodu, je-li podáván těhotné ženě (viz bod 5.3). Přípravek Daurismo se nemá podávat v těhotenství ani u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci (viz bod 4.4).

Kojení

U lidí nebyly provedeny žádné studie hodnotící vliv glasdegibu na tvorbu mateřského mléka, jeho přítomnost v mateřském mléce nebo jeho účinky na kojené dítě. Není známo, zda se glasdegib nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Vzhledem k riziku závažných nežádoucích účinků u kojených dětí v důsledku glasdegibu se kojení během léčby přípravkem Daurismo a nejméně jeden týden po poslední dávce nedoporučuje (viz bod 5.3).

Fertilita

Na základě neklinických bezpečnostních zjištění lze vyvodit, že glasdegib má potenciál ovlivnit reprodukční funkci u mužů. Muži by měli před zahájením léčby přípravkem Daurismo vyhledat radu o účinné ochraně fertility. Na základě mechanismu účinku lze vyvodit, že přípravek Daurismo může narušit fertilitu žen (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Daurismo má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti trpící při užívání přípravku Daurismo únavou nebo jinými příznaky (např. svalovými křečemi, bolestí, nauzeou), jež ovlivňují schopnost normálně reagovat, však mají při řízení nebo obsluhování strojů dbát opatrnosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Celkový bezpečnostní profil přípravku Daurismo je založen na údajích z klinických studií, včetně studie 1 zahrnující 84 pacientů s AML (n = 75) a vysoce rizikovým MDS (n = 9). Medián expozice přípravku Daurismo v rámci souboru dat byl 75,5 dnů.

Nejčastěji hlášenými ($\geq 20\%$) nežádoucími účinky u pacientů užívajících přípravek Daurismo byla anémie (45,2 %), hemoragie (45,2 %), febrilní neutropenie (35,7 %), nauzea (35,7 %), snížená chuť k jídlu (33,3 %), únava (30,9 %), svalové spazmy (30,9 %), trombocytopenie (30,9 %), pyrexie (29,7 %), průjem (28,5 %), pneumonie (28,5 %), dysgeuzie (26,1 %), periferní edém (26,1 %), zácpa (25 %), bolest břicha (25 %), vyrážka (25 %), dyspnoe (25 %), zvracení (21,4 %) a úbytek hmotnosti (20,2 %).

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky vedoucími ke snížení dávky u pacientů užívajících přípravek Daurismo byly svalové spazmy (4,7 %), únava (3,5 %), febrilní neutropenie (3,5 %), anémie (2,3 %), trombocytopenie (2,3 %) a prodloužený QT interval na elektrokardiogramu (2,3 %). Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem vedoucím k trvalému přerušení léčby u pacientů, kteří užívali přípravek Daurismo, byla pnemonie (5,9 %), febrilní neutropenie (3,5 %) a nauzea (2,3 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Tabulka 6 uvádí nežádoucí účinky hlášené v souvislosti s přípravkem Daurismo. Nežádoucí účinky jsou řazeny dle tříd orgánových systémů a kategorií frekvence. Kategorie frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$) a časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$). V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny sestupně podle všech stupňů v rámci dané frekvence.

Tabulka 6: Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích (n=84)

Třída orgánového systému	Preferovaný termín	Všechny stupně		
		Frekvence	Všechny stupně (%)	Stupeň ≥ 3 (%)
Infekce a infestace	Pneumonie	Velmi časté	28,5	23,8
	Sepse	Časté	5,9	5,9
	Močové infekce	Časté	5,9	1,1
Poruchy krve a lymfatického systému	Anemie	Velmi časté	45,2	41,6
	Febrilní neutropenie	Velmi časté	35,7	35,7
	Trombocytopenie	Velmi časté	30,9	30,9
	Neutropenie	Velmi časté	15,4	11,9
Poruchy metabolismu a výživy	Snížená chuť k jídlu	Velmi časté	33,3	3,5
Poruchy nervového systému	Dysgeuzie ^a	Velmi časté	26,1	0
Srdeční poruchy	Prodloužený QT interval na elektrokardiogramu ^b	Časté	8,3	3,5
	Fibrilace síní	Časté	7,1	2,3
Cévní poruchy	Krvácení ^c	Velmi časté	45,2	11,9
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe	Velmi časté	25	7,1
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Velmi časté	35,7	2,3
	Průjem	Velmi časté	28,5	4,7
	Zácpa	Velmi časté	25	1,1
	Bolest břicha ^d	Velmi časté	25	0
	Zvracení	Velmi časté	21,4	2,3
	Stomatitida	Časté	4,7	0
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka ^c	Velmi časté	25	2,3
	Alopecie	Velmi časté	10,7	0
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Svalové spazmy ^f	Velmi časté	30,9	5,9
	Artralgie	Velmi časté	11,9	0
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava	Velmi časté	30,9	14,2
	Snížená hmotnost	Velmi časté	20,2	2,3
	Pyrexie	Velmi časté	29,7	2,3
	Periferní edém	Velmi časté	26,1	0
Vyšetření	Snížený počet trombocytů	Velmi časté	16,6	16,6
	Snížený počet leukocytů	Velmi časté	15,4	13
	Snížený počet neutrofilů	Velmi časté	13	13

^a. Dysgeuzie zahrnuje následující preferované termíny: dysgeuzie, ageuzie.

^b. Prodloužený QT interval na elektrokardiogramu zahrnuje následující preferované termíny: prodloužený QT interval na elektrokardiogramu, komorová tachykardie.

^c Krvácení zahrnuje následující preferované termíny: petechii, epistaxi, kontuzi, hematom, intrakraniální krvácení, purpuru, rektální krvácení, anální krvácení, ekchymózu, gastrointestinální krvácení, krvácení z dásně, hematurii, krvácení, krvácení úst, mozkové krvácení, krvácení spojivky, zhmoždění oka, oční krvácení, žaludeční krvácení, hematemézu, hemoptýzu, hemoroidální krvácení, hematom v místě implantace, podlitinu v místě injekce, retroperitoneální hematom, subarachnoidální krvácení, trombotickou trombocytopenickou purpuru, krvácení do trachey, krvácení do močového traktu.

^d. Bolest břicha zahrnuje následující preferované termíny: bolest břicha, bolest horní poloviny břicha, bolest dolní poloviny břicha.

- ^e. Vyrážka zahrnuje následující preferované termíny: erytém, pruritus, vyrážka, makulózní vyrážka, makulopapulózní vyrážka, svědící vyrážka.
- ^f. Svalové spazmy zahrnují následující preferované termíny: mimovolní svalové kontrakce, svalové spazmy, napětí svalu, muskuloskeletální bolest, myalgie.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Svalové spazmy

V rámci studie 1 byly hlášeny svalové spazmy (všech stupňů) u 22,6 % pacientů v rameni s přípravkem Daurismo s nízkodávkovaným cytarabinem v porovnání s 4,8 % pacientů v rameni se samotným nízkodávkovaným cytarabinem. Svalové spazmy stupně 3 a 4 byly hlášeny u 4,7 % pacientů v rameni s přípravkem Daurismo s nízkodávkovaným cytarabinem v porovnání s žádným z pacientů v rameni se samotným nízkodávkovaným cytarabinem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Pro přípravek Daurismo neexistuje žádné specifické antidotum. Postup při předávkování přípravkem Daurismo má spočívat v symptomatické léčbě a monitorování EKG.

V rámci klinických studií byl glasdegib podán v dávce až 640 mg/den. Hlášené toxicity limitující dávku byly nauzea, zvracení, dehydratace, hypotenze, únava, závrať, hypoxie, pleurální výpotek a periferní edém.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, jiná cytostatika, ATC kód: L01XJ03

Mechanismus účinku

Glasdegib je inhibitor signální transdukční dráhy Hedgehog (Hh), který se váže na transmembránový protein Smoothed (SMO), což vede ke snížení aktivity transkripčního faktoru onkogenu souvisejícího s gliomem (GLI) a downstream signalizace. Pro udržení populace leukemických kmenových buněk (LSC) je vyžadována signalizace dráhy Hh; navázáním glasdegibu na SMO a inhibicí SMO se tedy snižují hladiny GLI1 v buňkách AML a leukemického iniciačního potenciálu buněk AML. Signalizace dráhy Hh je rovněž zapojena do rezistence k chemoterapii a cílené terapii. V preklinickém modelu AML glasdegib v kombinaci s nízkodávkovaným cytarabinem inhiboval růst tumoru ve větší míře než glasdegib či nízkodávkovaný cytarabin samotný. Mechanismus účinku této kombinace však není zcela objasněn.

Elektrofyzilogické vyšetření srdce

U pacientů léčených přípravkem Daurismo v supratherapeutické dávce > 270 mg bylo pozorováno prodloužení QT intervalu korigovaného vzhledem k srdeční frekvenci (QTc). Vliv podání glasdegibu na QTc interval byl hodnocen v randomizované, dvojitě zaslepené, 4cestně zkřížené, placebem a moxifloxacinem kontrolované otevřené klinické studii s jednorázovou dávkou u 36 zdravých subjektů. Při terapeutických plazmatických koncentracích (dosažených pomocí jednorázové dávky 150 mg) byla největší změna QTc intervalu vztažena k placebu a výchozímu stavu 8,03 ms (90% IS:

5,85; 10,22 ms). Při přibližně dvojnásobné terapeutické koncentraci (supraterapeutická, dosažená pomocí jednorázové dávky 300 mg) byla změna QTc intervalu 13,43 ms (95% IS: 11,25; 15,61 ms). Moxifloxacin (400 mg), použitý jako pozitivní kontrola, vykazoval průměrnou změnu QTc intervalu oproti výchozímu stavu 13,87 ms. Žádný ze subjektů nesplnil kategorické kritérium absolutního QTc intervalu ≥ 480 ms nebo zvýšení oproti výchozímu stavu QTc intervalu o ≥ 30 ms po podání jakékoli léčby. Žádná z abnormalit EKG nebyla zkoušejícím považována za klinicky významnou ani nebyla hlášena jako nežádoucí příhoda (viz bod 4.4).

Po jednorázovém a opakovaném podání dávky byly navíc shromážděny sériové, třikrát provedené EKG za účelem vyhodnocení účinku samotného glasdegibu na QTc interval u 70 pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním (5 mg až 640 mg jednou denně). Na základě analýzy expozice a odpovědi byla odhadovaná průměrná změna v QTc intervalu oproti výchozímu stavu 5,30 ms (95% IS: 4,40; 6,24 ms) při průměrné pozorované C_{max} v ustáleném stavu po podávání doporučené dávky glasdegibu 100 mg jednou denně.

Klinická účinnost a bezpečnost

Přípravek Daurismo v kombinaci s nízkodávkovaným cytarabinem byl hodnocen v multicentrické, randomizované, otevřené studii fáze 2 (studie 1) u celkem 132 pacientů. Ta zahrnovala 116 pacientů s dříve neléčenou *de novo* nebo sekundární AML, kteří nebyli způsobilí k léčbě intenzivní chemoterapií, což bylo definováno splněním alespoň jednoho z následujících kritérií: a) věk ≥ 75 let, b) závažné srdeční onemocnění, c) výchozí ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) skóre 2, nebo d) výchozí sérový kreatinin $> 1,3$ mg/dl. Pacienti byli randomizováni v poměru 2 : 1 k užívání přípravku Daurismo (100 mg perorálně jednou denně) s nízkodávkovaným cytarabinem (20 mg s.c. dvakrát denně v 1. až 10. den v rámci 28denního cyklu) ($n = 78$), nebo samotného nízkodávkovaného cytarabinu ($n = 38$), a to ve 28denních cyklech až do progresu onemocnění či nepřijatelné toxicity. Pacienti byli při randomizaci stratifikováni dle prognostického rizikového faktoru (nízký/střední nebo vysoký) na základě cytogenetiky.

Demografické údaje a charakteristika onemocnění k výchozímu stavu jsou znázorněny v tabulce 7. Obě léčebná ramena byla obecně vyvážená s ohledem na demografické údaje a charakteristiku onemocnění k výchozímu stavu. V rámci obou ramen mělo 40 % pacientů s AML vysoké cytogenetické riziko a 60 % mělo nízké/střední cytogenetické riziko.

Účinnost byla stanovena na základě zlepšení v celkovém přežití (OS, definovaném od data randomizace až do úmrtí z jakékoli příčiny) v rameni s přípravkem Daurismo s nízkodávkovaným cytarabinem v porovnání se samotným nízkodávkovaným cytarabinem. Po následném sledování s mediánem přibližně 20 měsíců, kdy byla pozorována 81% úmrtnost, vykazovalo u pacientů s AML rameno s přípravkem Daurismo s nízkodávkovaným cytarabinem superioritu v porovnání se samotným nízkodávkovaným cytarabinem (obrázek 1). Výsledky účinnosti jsou znázorněny v tabulce 8.

Tabulka 7. Demografické údaje a charakteristika onemocnění u pacientů s AML k výchozímu stavu

Demografické údaje a charakteristika onemocnění	Přípravek Daurismo s nízkodávkovaným cytarabinem (n = 78)	Samotný nízkodávkovaný cytarabin (n = 38)
Demografické údaje		
Věk Medián (min., max.) (roky) ≥ 75 let n (%)	77 (64; 92) 48 (62)	76 (58; 83) 23 (61)
Pohlaví, n (%) Muž Žena	59 (76) 19 (24)	23 (61) 15 (39)
Rasa, n (%) Bílá Černá nebo afroamerická Asijská	75 (96) 1 (1) 2 (3)	38 (100) 0 (0) 0 (0)
Charakteristika onemocnění		
Anamnéza onemocnění, n (%) <i>De novo</i> AML Sekundární AML	38 (49) 40 (51)	18 (47) 20 (53)
Dřívější použití hypometylačních látek (decitabinu či azacitidinu), n (%)	11 (14)	6 (16)
Skóre ECOG^a, n (%) 0 až 1 2	36 (46) 41 (53)	20 (53) 18 (47)
Stav cytogenetického rizika, n (%) Nízké/střední Vysoké	49 (63) 29 (37)	21 (55) 17 (45)
Závažné srdeční onemocnění k výchozímu stavu, n (%)	52 (67)	20 (53)
Sérový kreatinin k výchozímu stavu > 1,3 mg/dl, n (%)	15 (19)	5 (13)

Vysvětlivky: AML = akutní myeloidní leukemie; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; n = počet pacientů.

^a Výchozí skóre ECOG nebylo hlášeno u jednoho pacienta v rameni s přípravkem Daurismo s nízkodávkovaným cytarabinem.

Tabulka 8. Výsledky účinnosti v případě AML ze studie 1

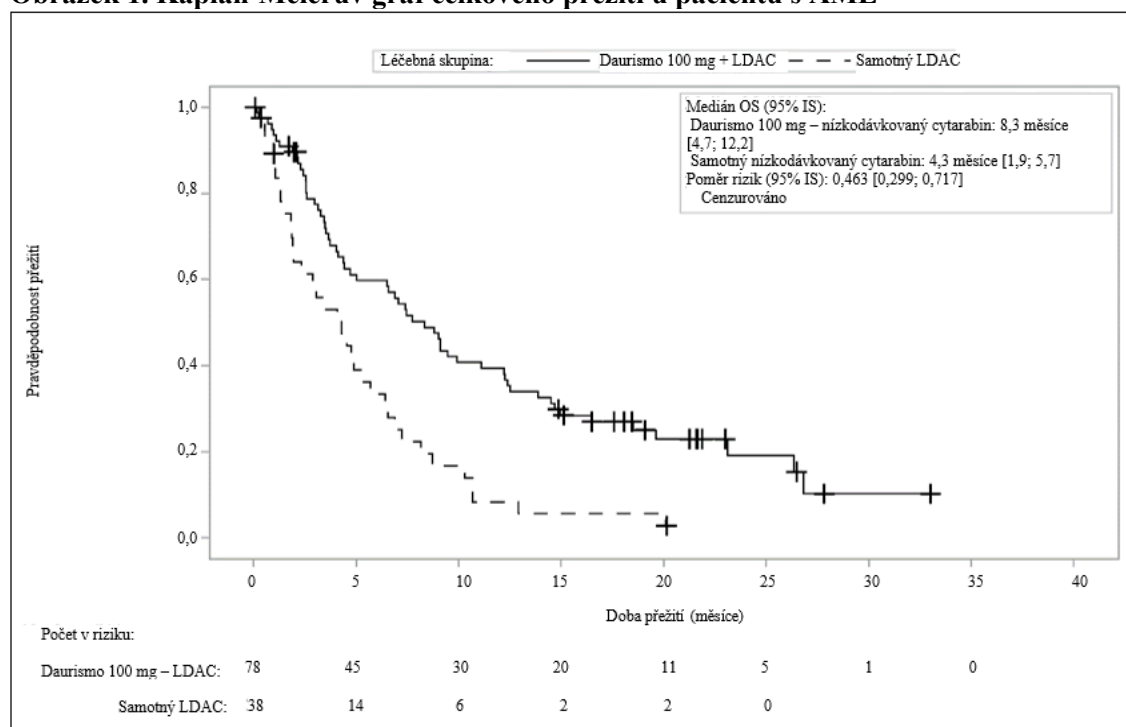
Cílový parametr / studijní populace	Přípravek Daurismo s nízkodávkovaným cytarabinem	Samotný nízkodávkovaný cytarabin
OS v rámci studijní populace s AML	n = 78	n = 38
Medián doby přežití, měsíce (95% IS)	8,3 (4,7; 12,2)	4,3 (1,9; 5,7)
Poměr rizik (95% IS) ^a	0,463 (0,299; 0,717)	
p-hodnota ^b	0,0002	
OS v rámci studijní populace s <i>de novo</i> AML	n = 38	n = 18
Medián doby přežití, měsíce (95% IS)	6,6 (3,7; 12,4)	4,3 (1,3; 10,7)
Poměr rizik (95% IS) ^a	0,670 (0,362; 1,239)	
p-hodnota ^b	0,0991	
OS v rámci studijní populace se sekundární AML	n = 40	n = 20
Medián doby přežití, měsíce (95% IS)	9,1 (4,4; 16,5)	4,1 (1,5; 6,4)
Poměr rizik (95% IS) ^a	0,287 (0,151; 0,548)	
p-hodnota ^b	< 0,0001	
Skupina s nízkým/středním cytogenetickým rizikem	n = 49	n = 21
Medián doby přežití, měsíce (95% IS)	11,1 (7,1; 14,9)	4,4 (1,8; 8,7)
Poměr rizik (95% IS) ^a	0,417 (0,233; 0,744)	
p-hodnota ^b	0,0011	
Skupina s vysokým cytogenetickým rizikem	n = 29	n = 17
Medián doby přežití, měsíce (95% IS)	4,4 (3,4; 9,1)	3,1 (1,1; 6,4)
Poměr rizik (95% IS) ^a	0,528 (0,273; 1,022)	
p-hodnota ^b	0,0269	

Vysvětlivky: AML = akutní myeloidní leukemie; IS = interval spolehlivosti; n = počet pacientů; OS = celkové přežití.

^a. Poměr rizik (přípravek Daurismo s nízkodávkovaným cytarabinem / samotný nízkodávkovaný cytarabin) na základě Coxova modelu proporcionálního rizika stratifikovaného podle prognózy.

^b. Istranná p-hodnota stratifikovaného log-rank testu založeného na cytogenetickém riziku.

Obrázek 1. Kaplan-Meierův graf celkového přežití u pacientů s AML



Vysvětlivky: IS = interval spolehlivosti; LDAC = nízkodávkovaný cytarabin; OS = celkové přežití.

Zlepšení v OS bylo konzistentní napříč předem specifikovanými podskupinami dle cytogenetického rizika.

Na základě odpovědi hlášené zkoušejícím bylo u pacientů s AML v rameni s přípravkem Daurismo s nízkodávkovaným cytarabinem dosaženo početně vyšší míry úplné odpovědi (CR) (definované jako absolutní počet neutrofilů $\geq 1\,000/\mu\text{l}$, počet trombocytů $\geq 100\,000/\mu\text{l}$, $< 5\%$ blastů v kostní dřeni, nezávislost na transfuzi a žádné extramedulární onemocnění) (17,9 % [95% IS: 9,4 %, 26,5 %]) oproti rameni se samotným nízkodávkovaným cytarabinem (2,6 % [95% IS: 0,0 %, 7,7 %]).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Daurismo u všech podskupin pediatrické populace v léčbě AML (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po podání jednorázové dávky 100 mg glasdegibu je rychle dosaženo maximální koncentrace v plazmě, a to s mediánem T_{max} 2 hodiny. Po opakovaném podávání dávky 100 mg jednou denně až do ustáleného stavu se medián T_{max} glasdegibu pohyboval v rozmezí přibližně od 1,3 hodiny do 1,8 hodiny.

Vliv potravy

Po perorálním podání tablet glasdegibu je průměrná absolutní biologická dostupnost 77,1 % v porovnání s intravenózním podáním. Podávání glasdegibu spolu s jídlem s vysokým obsahem tuku a kalorií mělo za následek o 16 % nižší expozici (AUC_{inf}) ve srovnání s nočním lačením. Vliv potravy na farmakokinetiku glasdegibu není považován za klinicky relevantní. Glasdegib lze podávat s jídlem nebo bez jídla.

Po podávání 100 mg glasdegibu jednou denně byl průměr (variační koeficient, CV%) glasdegibu $C_{\max}$ 1 252 ng/ml (44 %) a AUC_{τ} 17 210 ng•h/ml (54 %) u pacientů s nádorovým onemocněním.

Distribuce

Glasdegib se v prostředí *in vitro* z 91 % váže na proteiny lidské plazmy. Po jednorázové dávce 100 mg glasdegibu u pacientů s hematologickými malignitami byl průměr (CV%) zdánlivého distribučního objemu (V_z/F) roven 188 (20) l.

Biotransformace

Primární metabolické cesty glasdegibu zahrnují N-demetylacii, glukuronidaci, oxidaci a dehydrogenaci. N-desmetylové metabolity glasdegibu dosahovaly 7,9 % a N-glukuronidové metabolity glasdegibu 7,2 % cirkulující radioaktivity v plazmě. Ostatní metabolity v plazmě jednotlivě představovaly < 5 % cirkulující radioaktivity.

Studie interakcí in vitro

Inhibice a indukce CYP3A4 v prostředí in vitro

Studie *in vitro* ukázaly, že glasdegib je ovlivňován inhibitory a induktory CYP3A4. Pro další diskuzi o středně silných induktorech CYP3A4 viz bod 4.5. Silný inhibitor CYP3A4 zvýšil průměrnou plochu pod křivkou ($AUC_{\inf}$) ~2,4násobně a maximální plazmatickou koncentraci ($C_{\max}$) o 40 % po perorálním podání jednorázové dávky 200 mg glasdegibu u zdravých subjektů. Silný induktor CYP3A4 snížil průměrnou $AUC_{\inf}$ o 70 % a $C_{\max}$ o 35 % po podání jednorázové dávky 100 mg glasdegibu u zdravých subjektů. Je nutno se vyhnout použití glasdegibu se silnými induktory; při souběžném podávání glasdegibu se silnými inhibitory CYP3A4 je nutná opatrnost (viz bod 4.5).

Eliminace

Průměrný ($\pm$ SD) plazmatický poločas glasdegibu byl u pacientů roven $17,4 \pm 3,7$ hodiny po jednorázové dávce 100 mg glasdegibu. Geometrický průměr perorální clearance po opakovaném podání dávky byl 6,45 l/h. Po perorálním podání 100 mg radioaktivně značené dávky glasdegibu zdravým subjektům bylo v moči zjištěno průměrně 48,9 % radioaktivity podané v dávce a ve stolici 41,7 %. Celková průměrná hmotnostní bilance radioaktivity podané v dávce v exkrementech byla 90,6 %. Nezměněný glasdegib byl hlavní složkou v lidské plazmě a představoval 69,4 % z celkové v léku obsažené látky. Nezměněný glasdegib zjištěný v moči představoval 17,2 % dávky a ve stolici 19,5 % dávky.

Linearita/nelinearita

Systémová expozice glasdegibu v ustáleném stavu ($C_{\max}$ a AUC_{τ}) se úměrně zvyšovala s dávkou v dávkovém rozmezí 5 mg až 600 mg jednou denně.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Údaje ze specializovaného farmakokinetického hodnocení ukázaly, že plazmatické expozice celkového glasdegibu ($AUC_{\inf}$ a $C_{\max}$) byly mezi subjekty s normální funkcí jater a subjekty se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B dle Child-Pugha) podobné, zatímco hodnota geometrického průměru $AUC_{\inf}$ byla o 24 % nižší a hodnota geometrického průměru $C_{\max}$ byla o 42 % nižší pro subjekty s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Child-Pugha) oproti skupině s normální funkcí jater. Expozice nevázaného glasdegibu (nevázaná $AUC_{\inf}$) se u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater zvýšila o 18 % a u subjektů s těžkou poruchou funkce jater o 16 % oproti subjektům s normální funkcí jater. Maximální expozice nevázaného glasdegibu (nevázaná $C_{\max}$) se oproti subjektům s normální funkcí jater zvýšila o 1 % v případě středně těžké poruchy funkce jater a o 11 % se snížila v případě těžké poruchy funkce jater. Tyto změny nejsou považovány za klinicky relevantní.

Porucha funkce ledvin

Údaje ze specializovaného farmakokinetického hodnocení u subjektů s různým stupněm poruchy renální funkce naznačují, že se celková expozice glasdegibu (AUC_{inf}) zvýšila o 105 % v případě středně těžké poruchy funkce ledvin ($30 \text{ ml/min} \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min}$) a o 102 % v případě těžké poruchy funkce ledvin ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min}$) oproti subjektům s normální renální funkcí ($\text{eGFR} \geq 90 \text{ ml/min}$). Maximální expozice glasdegibu (C_{max}) se zvýšila o 37 % v případě subjektů se středně těžkou poruchou funkce ledvin a o 20 % v případě těžké poruchy funkce ledvin oproti subjektům s normální renální funkcí. Tyto změny nejsou považovány za klinicky relevantní.

Starší pacienti

Z pacientů, kterým byla přiřazena léčba přípravkem Daurismo s nízkodávkovaným cytarabinem ($n = 88$; studie 1), bylo 97,7 % pacientů starších 65 let a 60,2 % pacientů bylo starších 75 let. Studie 1 nezahrnovala dostatečný počet pacientů mladších 65 let, aby bylo možné stanovit rozdíly v nežádoucích účincích hlášených u pacientů starších 65 let.

Věk, rasa, pohlaví a tělesná hmotnost

Jsou pouze omezené údaje u pacientů mladších 65 let. Populační farmakokinetické analýzy u dospělých pacientů ($n = 269$) ukazují, že neexistuje žádný klinicky relevantní vliv věku, pohlaví, rasy ani tělesné hmotnosti na farmakokinetiku glasdegibu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Primární zjištění ohledně cílových orgánů po opakovaném perorálním podávání glasdegibu po dobu až 26 týdnů u potkanů a až 39 týdnů u psů se týkala ledvin (degenerace/nekróza) u potkanů i psů, jater (nekróza/zánět) pouze u psů a varlat (degenerace), rostoucích řezáků (nekróza/zlomenina), rostoucí kosti (částečné až úplné uzavření epifyzy) a periferních nervů (axonální degenerace) pouze u potkanů. U obou druhů byly pozorovány další klinické projevy alopecie, úbytku hmotnosti a svalového tremoru/fascikulace, jež jsou známými účinky inhibitorů SMO. Tyto systémové toxicity byly obecně závislé na dávce a byly pozorovány při expozicích pohybujících se přibližně od $< 0,03$ - až 8násobku klinicky relevantní expozice založené na neklinickém a klinickém porovnání pozorované nevázané AUC při doporučené klinické dávce 100 mg jednou denně.

Po zotavení, které trvalo až 16 týdnů, byla prokázána úplná reverzibilita toxicity týkající se ledvin (degenerace/nekróza), periferních nervů (axonální degenerace), seminiferálních tubulů (degenerace varlat) a klinických projevů svalového tremoru/fascikulace, zatímco částečné zotavení bylo prokázáno v případě jater (nekróza/zánět). U projevů alopecie, účinků týkajících se kostí a zubů a hypospermatogeneze varlat ke zotavení nedošlo. U psů měřených na dálku bylo také identifikováno prodloužení QTc intervalu při expozicích nevázané C_{max} přibližně 4krát vyšších, než je expozice nevázané C_{max} pozorované při doporučené klinické dávce 100 mg jednou denně.

Glasdegib nebyl mutagenní v prostředí *in vitro* v rámci testu bakteriální reverzní mutace (Ames) a nebyl klastogenní v *in vitro* testu na přítomnost chromozomální aberace v lidských lymfocytech. Glasdegib nebyl klastogenní ani aneugenní v mikronukleárním testu na potkanech.

Studie kancerogenity s glasdegibem nebyly provedeny.

Ve studiích toxicity po opakovaném podávání u potkanů zahrnovaly nálezy pozorované v samčím reprodukčním traktu v případě glasdegibu v dávkách $\geq 50 \text{ mg/kg/den}$ nežádoucí změny varlat, jež sestávaly z minimální až závažné hypospermatogeneze charakterizované částečnou až úplnou ztrátou spermatogonií, spermatocytů a spermatid a degenerací varlat. K obnovení hypospermatogeneze nedošlo, zatímco v případě degenerace varlat došlo k zotavení. Dávka, při které byly pozorovány nežádoucí testikulární účinky u samců potkanů, byla identifikována jako 50 mg/kg/den s odpovídajícími systémovými expozicemi, které byly přibližně 8krát vyšší než expozice pozorované u člověka při dávce 100 mg jednou denně (na základě nevázané AUC u příslušných druhů). Hranice bezpečnosti pro NOAEL (10 mg/kg/den) je 0,6, tedy nižší, než je klinicky relevantní.

Ve studiích embryofetální vývojové toxicity prováděných na potkanech a králících byl glasdegib silně toxický pro zárodek (conceptus), což dokládá úplná resorpce a/nebo potraty plodů a teratogenní účinky při nižších hladinách dávky. Teratogenní účinky zahrnovaly kraniofaciální malformace, malformace končetin, tlap/prstů, trupu a ocasu, dilataci mozku, malpozice/malformace očí, nesprávně tvarovanou hlavu, malý jazyk, chybějící patro, zuby a útroby, diafragmatickou hernii, edém, perzistující truncus arteriosus, srdeční vady, chybějící plíci, chybějící průdušnici, abnormality žeber a obratlů a malformace či chybějící struktury v apendikulárním skeletu (zejména dlouhé kosti). Pozorovány byly závažné vývojové malformace při maternálních systémových expozicích nižších, než je relevantní expozice u člověka při doporučené dávce 100 mg jednou denně.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Sodná sůl karboxymethylškrobu
Mikrokryсталická celulóza (E 460(i))
Hydrogenfosforečnan vápenatý (bezvodý) (E 341(ii))
Magnesium-stearát (E 470b)

Potahová vrstva

Monohydrát laktózy
Hypromelóza (E 464)
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol (E 1521)
Triacetin (E 1518)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172) (pouze tablety 100 mg)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC (polyvinylchloridový) blistr zatavený hliníkovou fólií obsahující 10 potahovaných tablet nebo lahvička z polyetylenu o vysoké hustotě (HDPE) s polypropylenovým uzávěrem obsahující 30 nebo 60 potahovaných tablet.

Daurismo 25 mg potahované tablety

Jedna krabička obsahuje 60 potahovaných tablet v 6 blistrech.
Jedna krabička obsahuje 60 potahovaných tablet v lahvičce z HDPE.

Daurismo 100 mg potahované tablety

Jedna krabička obsahuje 30 potahovaných tablet ve 3 blistrech.

Jedna krabička obsahuje 30 potahovaných tablet v lahvičce z HDPE.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Daurismo 25 mg potahované tablety

EU/1/20/1451/001

EU/1/20/1451/002

Daurismo 100 mg potahované tablety

EU/1/20/1451/003

EU/1/20/1451/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. června 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

MAH uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) zajistí, aby v každém členském státě, ve kterém je přípravek Daurismo obchodován, byla každému pacientovi ze strany předepisujícího lékaře poskytnuta Karta pacienta. Tato karta pacienta má obsahovat následující klíčové informace:

- Glasdegib může být přítomen ve spermatu, což přináší potenciální riziko reprodukční a vývojové toxicity.
- I v případě, že byla provedena vazektomie, je třeba používat účinnou antikoncepci (kondom se spermicidním přípravkem, je-li to možné), a to po dobu nejméně 30 dnů po poslední dávce, aby se zabránilo expozici partnerky glasdegibem přítomným ve spermatu.
- Důležitost ihned informovat svého lékaře v případě podezření na těhotenství, a to v případě pacientky i partnerky pacienta.

- Připomenutí pacientům, že nesmí darovat sperma během léčby přípravkem Daurismo a po dobu nejméně 30 dnů po poslední dávce.
- Doporučení pro muže vyhledat radu o účinné ochraně fertility ještě před zahájením léčby glasdegibem.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA – 25 MG TABLETY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Daurismo 25 mg potahované tablety
glasdegib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje glasdegib-maleát odpovídající 25 mg glasdegibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu (další informace naleznete v příbalové informaci).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1451/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Daurismo 25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK LAHVIČKY – 25 MG TABLETY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Daurismo 25 mg potahované tablety
glasdegib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje glasdegib-maleát odpovídající 25 mg glasdegibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu (další informace naleznete v příbalové informaci).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1451/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Daurismo 25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY – 25 MG TABLETY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Daurismo 25 mg tablety
glasdegib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Europe MA EEIG (v podobě loga držitele rozhodnutí o registraci)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA – 100 MG TABLETY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Daurismo 100 mg potahované tablety
glasdegib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje glasdegib-maleát odpovídající 100 mg glasdegibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu (další informace naleznete v příbalové informaci).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1451/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Daurismo 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK LAHVIČKY – 100 MG TABLETY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Daurismo 100 mg potahované tablety
glasdegib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje glasdegib-maleát odpovídající 100 mg glasdegibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu (další informace naleznete v příbalové informaci).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1451/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Daurismo 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY – 100 MG TABLETY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Daurismo 100 mg tablety
glasdegib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Europe MA EEIG (v podobě loga držitele rozhodnutí o registraci)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Daurismo 25 mg potahované tablety Daurismo 100 mg potahované tablety glasdegib

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Daurismo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Daurismo užívat
3. Jak se přípravek Daurismo užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Daurismo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Daurismo a k čemu se používá

Přípravek Daurismo je lék určený k léčbě nádorového onemocnění, který obsahuje léčivou látku glasdegib.

Přípravek Daurismo se používá spolu s dalším lékem k léčbě nádorového onemocnění, cytarabinem, u dospělých osob s nově diagnostikovaným nádorovým onemocněním krve zvaným akutní myeloidní leukemie (AML).

Jak přípravek Daurismo účinkuje

U pacientů s AML nádorové buňky zvané kmenové buňky neustále vytvářejí nové leukemické nádorové buňky. Přípravek Daurismo účinkuje tak, že blokuje klíčový proces v těchto kmenových buňkách, který se nazývá dráha Hedgehog (Hh). To snižuje jejich schopnost vytvářet nové nádorové buňky. Blokováním dráhy Hh může přípravek Daurismo rovněž zvýšit citlivost nádorových buněk na protinádorový lék, cytarabin, používaný k léčbě AML. Kombinace přípravku Daurismo s cytarabinem může prodloužit dobu, po kterou budou pacienti pravděpodobně žít, a to snížením růstu nádoru a pravděpodobně také zvýšením odumírání nádorových buněk.

Máte-li jakékoli otázky, jak přípravek Daurismo účinkuje nebo proč Vám byl tento lék předepsán, zeptejte se svého lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Daurismo užívat

Neužívejte přípravek Daurismo

- jestliže jste alergický(á) na glasdegib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (viz bod 6 „Obsah balení a další informace“).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Daurismo se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

- jestliže můžete Vy nebo Vaše partnerka otěhotnět (viz bod 2 „Těhotenství, kojení a plodnost“),
- jestliže jste někdy měl(a) prodloužení QT intervalu (změna elektrické aktivity srdce, která může způsobit závažné nepravidelné srdeční rytmy) nebo pokud víte, že u Vás tento stav hrozí,
- jestliže užíváte jiné léky, o kterých Vám bylo řečeno, že mohou prodloužit QT interval (viz bod 2 „Další léčivé přípravky a přípravek Daurismo“),
- jestliže krevní testy ukazují, že máte abnormální hladiny elektrolytů (např. vápníku, hořčíku, draslíku),
- jestliže máte problémy s ledvinami,
- jestliže jste někdy měl(a) svalové křeče nebo svalovou slabost.

Užíváte-li tento lék, ihned oznamte svému lékaři:

- jestliže Vás během léčby přípravkem Daurismo bolí svaly nebo máte nevysvětlitelné svalové křeče nebo svalovou slabost. Váš lékař možná bude muset změnit dávkování nebo dočasně či trvale přerušit Vaši léčbu.

Budete muset před léčbou a v jejím průběhu podstoupit krevní testy ke zjištění hladiny elektrolytů, krevního obrazu, hladiny kreatininkinázy a funkce ledvin a jater a také vyšetření k získání elektrokardiogramu (EKG).

Děti a dospívající

Přípravek Daurismo není určen k použití u pacientů mladších 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Daurismo

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To se týká i léků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu a rostlinných přípravků. Důvodem je to, že přípravek Daurismo může ovlivnit působení některých jiných léků. Některé jiné léky mohou též ovlivnit působení přípravku Daurismo.

Riziko nežádoucích účinků přípravku Daurismo mohou zvýšit zejména následující léky:

- boceprevir – lék používaný k léčbě žloutenky typu C,
- kobicistat, ritonavir, telaprevir – léky používané k léčbě infekce HIV,
- itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol – léky používané k léčbě plísňových infekcí,
- troleandomycin – lék používaný k léčbě bakteriálních infekcí,
- konivaptan – lék používaný k regulaci nerovnováhy vody a soli v těle,
- amiodaron, disopyramid, dofetilid, ibutilid, sotalol, chinidin – léky používané k léčbě srdečních potíží,
- droperidol, haloperidol, pimozid – léky používané k léčbě psychotických onemocnění,
- moxifloxacin – lék používaný k léčbě určitých bakteriálních infekcí,
- methadon – lék používaný k léčbě bolesti a léčbě závislosti na opioidech.

Následující léky mohou snížit účinek přípravku Daurismo:

- karbamazepin, fenytoin – léky používané k léčbě epileptických záchvatů,
- rifampicin – lék používaný k léčbě tuberkulózy (TB),
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) – rostlinný přípravek používaný k léčbě mírné deprese a úzkosti,
- enzalutamid – lék používaný k léčbě nádorového onemocnění prostaty,
- mitotan – lék používaný k léčbě nádorového onemocnění nadledvin,
- bosentan – lék používaný k léčbě vysokého krevního tlaku,
- efavirenz, etravirin – léky používané k léčbě infekce HIV,
- modafinil – lék používaný k léčbě poruch spánku,
- nafcilin – lék používaný k léčbě určitých typů bakteriálních infekcí,
- digoxin – lék používaný k léčbě onemocnění srdce.

Přípravek Daurismo s jídlem a pitím

Během léčby přípravkem Daurismo nepijte grapefruitovou šťávu ani nejezte grapefruity, protože to může změnit množství přípravku Daurismo v těle.

Těhotenství, kojení a plodnost

Těhotenství

Během užívání přípravku Daurismo nesmíte otěhotnět a nesmíte ho užívat, jste-li těhotná. Přípravek Daurismo může způsobit závažné vrozené vady u dětí nebo vést k úmrtí nenarozeného dítěte.

Od svého lékaře obdržíte více informací o účincích přípravku Daurismo na nenarozené dítě a před zahájením léčby Vám lékař provede těhotenský test.

Otěhotníte-li Vy nebo Vaše partnerka nebo máte-li podezření na těhotenství během léčby a po dobu 30 dnů po poslední dávce přípravku Daurismo, musíte ihned informovat svého lékaře. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Antikoncepce u žen a mužů

Ženy

Během užívání přípravku Daurismo a po dobu nejméně 30 dnů po jeho poslední dávce musíte vždy používat účinnou ochranu proti početí (antikoncepci). Poradte se se svým lékařem o metodách antikoncepce, které jsou pro Vás a Vašeho partnera vhodné.

Muži

Muži musí během užívání přípravku Daurismo a po dobu nejméně 30 dnů po jeho poslední dávce vždy používat účinnou antikoncepci, včetně kondomů (se spermicidním přípravkem, je-li k dispozici), a to i v případě, že mají provedenou vazektomii.

Nesmíte darovat sperma v době, kdy užíváte přípravek Daurismo, a po dobu nejméně 30 dnů po jeho poslední dávce.

Tyto informace jsou shrnuty na Vaší kartě pacienta, kterou Vám dá lékař při předepsání léku.

Kojení

V průběhu léčby přípravkem Daurismo ani v průběhu jednoho týdne po jeho poslední dávce nekojte. Není známo, zda přípravek Daurismo přechází do mateřského mléka a zda může poškodit dítě.

Plodnost

Přípravek Daurismo může ovlivnit mužskou i ženskou plodnost. Poradte se se svým lékařem ohledně zachování plodnosti dříve, než začnete přípravek Daurismo užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud během léčby přípravkem Daurismo cítíte únavu, máte svalové křeče či bolesti nebo je Vám nevolno (máte pocit na zvracení), dbejte při řízení dopravních prostředků a obsluze strojů zvláštní opatrnosti.

Přípravek Daurismo obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (méně než 23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Přípravek Daurismo obsahuje laktózu

Tento přípravek obsahuje laktózu (nachází se v mléce nebo mléčných výrobcích).

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se přípravek Daurismo užívá

Užívejte přípravek Daurismo jednou denně přibližně ve stejnou dobu každý den. Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku je jedna 100mg tableta užívaná ústy jednou denně s jídlem nebo bez jídla.

Lékař Vám může dočasně nebo trvale snížit dávku či ukončit léčbu, pokud:

- během užívání přípravku Daurismo zaznamenáte určité nežádoucí účinky (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“),
- budete mít abnormální krevní testy (viz bod 2 „Upozornění a opatření“),
- budete užívat léčivé přípravky, které narušují fungování přípravku Daurismo (viz bod 2 „Další léčivé přípravky a přípravek Daurismo“).

Jestliže jste po užití přípravku Daurismo zvracel(a)

Pokud jste po užití dávky přípravku Daurismo zvracel(a), neužívejte náhradní dávku. Vezměte si svoji následující dávku v obvyklou dobu.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Daurismo, než jste měl(a)

Pokud omylem užijete více tablet, sdělte to ihned svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Můžete potřebovat neodkladnou lékařskou péči.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Daurismo

Pokud zapomenete užít tabletu, užijte ji ihned, jakmile si vzpomenete, pokud neuplynulo více než 10 hodin od plánovaného času, kdy jste měl(a) dávku užít. Pokud již tato doba uplynula, tuto dávku vynechejte. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Daurismo

Nepřestávejte užívat přípravek Daurismo, pokud Vám to nedoporučí lékař.

Je důležité, abyste užíval(a) přípravek Daurismo každý den, jak Vám předepsal lékař. Pokud nemůžete přípravek užívat tak, jak Vám předepsal lékař, nebo si myslíte, že jej již nepotřebujete, ihned se obraťte na svého lékaře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Přípravek Daurismo může způsobit závažné vrozené vady. To může vést až k úmrtí dítěte před jeho narozením nebo krátce po jeho narození. V průběhu léčby tímto přípravkem nesmíte otěhotnět (viz bod 2 „Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Daurismo užívat“).

Další nežádoucí účinky spojené s přípravkem Daurismo v kombinaci s cytarabinem zahrnují:

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 osobu z 10

- snížená schopnost krve přenášet kyslík (nízká hladina hemoglobinu)
- ztráta krve (krvácení)
- vyšší než normální tělesná teplota (horečka)
- pocit na zvracení (nevolnost)

- ztráta chuti k jídlu (anorexie)
- bolest svalů (myalgie)
- pocit únavy (únava)
- snížení počtu krevních destiček (trombocytopenie)
- řídká nebo vodnatá stolice (průjem)
- infekce plic, která ztěžuje dýchání (zápal plic)
- změny vnímání chuti
- otoky rukou a nohou
- obtížné vyprazdňování stolice (zácpa)
- bolest břicha
- vyrážka
- dušnost (dyspnoe)
- zvracení
- váhový úbytek
- snížení počtu bílých krvinek (leukopenie)
- snížení počtu jednoho typu bílých krvinek (neutrofilů) (neutropenie)
- bolest kloubů
- vypadávání vlasů (alopecie)

Časté: mohou postihnout až 1 osobu z 10

- změny v elektrické aktivitě srdce (elektrokardiogram)
- příliš rychlý nebo příliš silný tep srdce, vynechávání tepů (srdeční palpitace)
- infekce krve
- pálení během močení, častá a nutková potřeba močit (může být známkou infekce močových cest)
- zánět v ústech

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Daurismo uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na fólii blistru nebo na lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud je jeho balení poškozené nebo vykazuje známky nesprávného zacházení.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Daurismo obsahuje

- Léčivou látkou je glasdegib.

Daurismo 25 mg potahované tablety: jedna potahovaná tableta obsahuje glasdegib-maleát odpovídající 25 mg glasdegibu.

Daurismo 100 mg potahované tablety: jedna potahovaná tableta obsahuje glasdegib-maleát odpovídající 100 mg glasdegibu.

- Dalšími složkami jsou:
Jádro tablety: sodná sůl karboxymethylškrobu, mikrokryсталická celulóza, hydrogenfosforečnan vápenatý (bezvodý) a magnesium-stearát. Viz bod 2 „Přípravek Daurismo obsahuje sodík“.
Potahová vrstva: monohydrát laktózy, hypromelóza, oxid titaničitý, makrogol, triacetin, žlutý oxid železitý a červený oxid železitý (pouze tablety o síle 100 mg). Viz bod 2 „Přípravek Daurismo obsahuje laktózu“.

Jak přípravek Daurismo vypadá a co obsahuje toto balení

Potahovaná tableta (tableta).

Daurismo 25 mg potahované tablety

- Kulaté, žluté potahované tablety s vyraženým nápisem „Pfizer“ na jedné straně a „GLS 25“ na druhé straně.
- Přípravek je k dispozici v blistrech po 10 tabletách. Jedno balení obsahuje 60 tablet buď v 6 blistrech, nebo v jedné plastové lahvičce.

Daurismo 100 mg potahované tablety

- Kulaté, světle oranžové potahované tablety s vyraženým nápisem „Pfizer“ na jedné straně a „GLS 100“ na druhé straně.
- Přípravek je k dispozici v blistrech po 10 tabletách. Jedno balení obsahuje 30 tablet buď v 3 blistrech, nebo v jedné plastové lahvičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel. +356 21344610

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 Unlimited Company
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)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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM/RRRR

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.