

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Daurismo 25 mg filmovertrukne tabletter
Daurismo 100 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Daurismo 25 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder glasdegibmaleat svarende til 25 mg glasdegib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver filmovertrukket tablet indeholder 1,3 mg lactosemonohydrat.

Daurismo 100 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder glasdegibmaleat svarende til 100 mg glasdegib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver filmovertrukket tablet indeholder 5,0 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Daurismo 25 mg filmovertrukne tabletter

7 mm rund, gul, filmovertrukket tablet med "Pfizer" præget på den ene side og "GLS 25" på den anden side.

Daurismo 100 mg filmovertrukne tabletter

11 mm rund, lys-orange, filmovertrukket tablet med "Pfizer" præget på den ene side og "GLS 100" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Daurismo i kombination med lavdosis cytarabin er indiceret til behandling af nyligt diagnosticeret *de novo* eller sekundær akut myeloid leukæmi (AML) hos voksne patienter, der ikke er egnede til standard-induktionskemoterapi.

4.2 Dosering og administration

Daurismo bør kun ordineres af en læge eller under opsyn af en læge, der har erfaring med brug af lægemidler mod cancer.

Dosering

Den anbefalede dosis er 100 mg glasdegib én gang dagligt i kombination med lavdosis cytarabin (se pkt. 5.1). Behandling med glasdegib bør fortsættes, så længe patienten har en klinisk fordel.

Forsinket eller manglende dosis af glasdegib

Hvis en dosis kastes op, skal der ikke gives en erstattende dosis, men patienten skal vente, indtil det er tid til den næste planlagte dosis. Hvis en dosis springes over eller ikke tages på det sædvanlige tidspunkt, skal den tages, så snart patienten kommer i tanke om det, medmindre der er gået mere end 10 timer siden det planlagte dosistidspunkt, i hvilket tilfælde patienten ikke skal tage den manglende dosis. Patienterne må ikke tage 2 doser samtidig for at erstatte en manglende dosis.

Dosisændringer

Dosisændringer kan være nødvendige baseret på individuel sikkerhed og tolerance. Hvis en dosisreduktion er nødvendig, bør dosis af glasdegib reduceres til 50 mg peroralt én gang om dagen.

Vejledning i dosisændring og håndtering af specifikke bivirkninger er givet i tabel 1, 2, 3 og 4.

Det er ikke nødvendigt at justere startdosis på grundlag af patientens alder, race, køn eller kropsvægt (se pkt. 5.2).

Vurdering og monitorering af laboratorie- og QT-afvigelse

Komplet blodtælling, elektrolytter, nyre- og leverfunktion bør vurderes før opstart af Daurismo og mindst én gang om ugen i den første måned. Elektrolytter og nyrefunktion bør monitoreres én gang om måneden i behandlingsperioden. Serumniveauet af kreatinkinase (CK) bør måles før opstart af Daurismo og derefter som klinisk indiceret (fx hvis der rapporteres muskelsymptomer).

Elektrokardiogrammer (ekg'er) bør monitoreres før opstart af Daurismo, cirka en uge efter opstart og derefter én gang om måneden i de næste to måneder for at vurdere forlængelse af QT korrigeret for hjertefrekvens (QTc-forlængelse). Ekg bør gentages, hvis det afviger fra det normale. Visse patienter kan have brug for hyppigere og løbende ekg-monitorering (se pkt. 4.4). Afvigelser bør håndteres omgående.

Tabel 1. Dosisændringer og håndtering af bivirkninger - QT-forlængelse (Korrigeret QT-forlængelse på mindst 2 adskilte elektrokardiogrammer (ekg'er))

Bivirkning: QT-forlængelse på ekg	Anbefalinger vedrørende dosisændringer og håndtering
QTc-interval 480 msek. til 500 msek.	Vurdér elektrolytniveauer, og suppler, hvis klinisk indiceret. Gennemgå og justér samtidige lægemidler med kendte QT-forlængende virkninger (se pkt. 4.5.). Monitorér ekg mindst en gang om ugen i to uger efter bedring af QT-forlængelse til mindre end eller lig med 480 msek.
QTc-interval større end 500 msek.	Vurdér elektrolytniveauer, og supplér, hvis klinisk indiceret. Gennemgå og justér samtidige lægemidler med kendte QT-forlængende virkninger (se pkt. 4.5.). Afbryd Daurismo Genoptag Daurismo ved reduceret dosis på 50 mg én gang om dagen, når QTc-intervallet igen er inden for 30 msek. af baseline eller mindre end eller lig med 480 msek. Monitorér ekg mindst en gang om ugen i to uger efter bedring af QT-forlængelse.

Bivirkning: QT-forlængelse på ekg	Anbefalinger vedrørende dosisændringer og håndtering
	Overvej at øge dosis af Daurismo til 100 mg dagligt, hvis en alternativ ætiologi for QT-forlængelsen kan identificeres.
*QTc-intervalforlængelse og livstruende arytmi	Seponér Daurismo permanent.

Table 2. Dosisændring og håndtering af CK-stigninger og muskelrelaterede bivirkninger

Bivirkning: Sværhedsgrad af CK-stigning	Anbefalinger vedrørende dosisændringer og håndtering
Grad 1 [CK-stigning >ULN - 2,5 x ULN]	Fortsæt Daurismo med samme dosis, og monitorér CK-niveauer ugentligt indtil bedring til baseline og derefter månedligt. Monitorér ændringer i muskelsymptomer indtil bedring til baseline. Kontrollér nyrefunktion (serumkreatinin) regelmæssigt, og kontrollér, at patienten er passende hydreret.
Grad 2 uden nyrepåvirkning (serum-Cr ≤ ULN) [CK-stigning >2,5 x ULN - 5 x ULN]	Afbryd Daurismo, og monitorér CK-niveauer ugentligt indtil bedring til baseline. Monitorér ændringer i muskelsymptomer indtil bedring til baseline. Efter bedring genoptages Daurismo med samme dosisniveau, og CK måles derefter månedligt. Kontrollér nyrefunktionen (serumkreatinin) regelmæssigt, og kontrollér, at patienten er passende hydreret. Hvis symptomerne vender tilbage, skal Daurismo afbrydes indtil bedring til baseline. Genoptag Daurismo-behandling med 50 mg dagligt, og følg de samme anbefalinger for monitorering. Hvis symptomerne varer ved, skal det overvejes at seponere Daurismo.
Grad 3 eller 4 uden nyrepåvirkning (serum-Cr ≤ ULN) [Grad 3 (CK-stigning >5 x ULN - 10 x ULN)] [Grad 4 (CK-stigning >10 x ULN)]	Afbryd Daurismo, og monitorér CK-niveauer ugentligt indtil bedring til baseline. Monitorér ændringer i muskelsymptomer indtil bedring til baseline. Kontrollér nyrefunktionen (serumkreatinin) regelmæssigt, og kontrollér, at patienten er passende hydreret. Hvis nyrefunktionen ikke er svækket , og CK vender tilbage til baseline, skal det overvejes at genoptage Daurismo ved 50 mg dagligt. CK-niveauer bør måles ugentligt i to måneder efter gen-administration af Daurismo og derefter månedligt.
Grad 2, 3 eller 4 med nyrepåvirkning (serum-Cr > ULN pr. CTCAE 4.0)	Hvis nyrefunktionen er svækket : Afbryd Daurismo, og kontrollér, at patienten er passende hydreret, og evaluér andre, sekundære årsager til nyresvigt. Monitorér CK- og serumkreatininniveauer ugentligt indtil bedring til baseline. Monitorér ændringer i muskelsymptomer indtil bedring til baseline. Hvis CK- og serumkreatininniveauer vender tilbage til baseline, skal det overvejes at genoptage Daurismo ved 50 mg dagligt og måle CK-niveauer ugentligt i to måneder og derefter månedligt; ellers skal behandlingen seponeres permanent.

Forkortelser: CK = kreatinkinase; Cr = kreatinin; ULN = Øvre normalgrænse; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Tabel 3. Dosisændringer og håndtering af bivirkninger - Hæmatologisk toksicitet

Bivirkning: Hæmatologisk toksicitet	Anbefalinger vedrørende dosisændringer og håndtering
Trombocytaltal mindre end $10 \times 10^9/l$ i mere end 42 dage ved fravær af sygdom	Seponér Daurismo og lavdosis cytarabin permanent.
Neutrofilantal mindre end $0,5 \times 10^9/L$ i mere end 42 dage ved fravær af sygdom	Seponér Daurismo og lavdosis cytarabin permanent.

Tabel 4. Dosisændringer og håndtering af bivirkninger - Ikke-hæmatologisk toksicitet

Bivirkning: Ikke-hæmatologisk toksicitet	Anbefalinger vedrørende dosisændringer og håndtering
	Hvis bivirkningen tilskrives lavdosis cytarabin og ikke Daurismo, kan lavdosis cytarabin ændres, mens Daurismo-doseringen bør fortsættes.
Grad 3*	Afbryd Daurismo og/eller lavdosis cytarabin, indtil symptomerne forbedres til grad ≤ 1 eller vender tilbage til baseline. Genoptag Daurismo ved samme dosisniveau eller ved reduceret dosis på 50 mg. Genoptag lavdosis cytarabin ved samme dosisniveau eller ved reduceret dosis på 15 mg eller 10 mg. Hvis toksiciteten vender tilbage, skal Daurismo og/eller lavdosis cytarabin seponeres.†
Grad 4*	Hold Daurismo tilbage, indtil symptomerne forbedres til grad ≤ 1 eller vender tilbage til baseline. Efter bedring genoptages Daurismo ved en dosis på 50 mg, eller behandlingen seponeres efter den ordinerende læges skøn.

* Gradering i henhold til CTCAE 4.0: Grad 1 er let, grad 2 er moderat, grad 3 er svær, grad 4 er livstruende.

† Hvis der tages en beslutning om at seponere lavdosis cytarabin permanent, bør Daurismo også seponeres, medmindre den individuelle patient oplever en klinisk fordel og tolererer behandling med Daurismo.

Forkortelser: CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Dosisændringer ved samtidig brug af moderate CYP3A4-induktorer

Samtidig brug af Daurismo og moderate CYP3A4-induktorer bør undgås. Hvis samtidig brug af moderate CYP3A4-induktorer ikke kan undgås, bør dosis af Daurismo øges som tolereret, og som vist i tabel 5. Efter 7 dages seponering af den moderate CYP3A4-induktor, bør Daurismo genoptages med den dosis, der blev taget, inden opstarten af den moderate CYP3A4-induktor (se pkt. 4.5).

Tabel 5. Anbefalinger til dosisændringer af Daurismo ved samtidig brug af moderate CYP3A4-induktorer

Aktuel dosis	Justeret dosis
100 mg oralt én gang dagligt	200 mg oralt én gang dagligt
50 mg oralt én gang dagligt	100 mg oralt én gang dagligt

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Der anbefales ingen dosisjusteringer til patienter med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Der anbefales ingen dosisjusteringer til patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion. Ingen data er tilgængelige hos patienter, der kræver hæmodialyse (se pkt. 5.2).

Ældre (≥ 65 år)

Ingen dosisjustering er påkrævet hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Daurismo sikkerhed og virkning hos den pædiatriske population (<18 år) er ikke klarlagt. Daurismo bør ikke bruges hos den pædiatriske population, fordi der ikke er nogen forventet betydelig behandlingsfordel sammenlignet med eksisterende behandlinger til pædiatriske patienter (se pkt. 5.1).

Administration

Daurismo er til oral anvendelse. Det kan tages med eller uden mad.

Patienterne bør opfordres til at tage deres dosis på nogenlunde samme tidspunkt hver dag.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Embryoføtal toksicitet

Baseret på virkningsmekanismen og resultater fra dyreforsøg vedrørende embryoføtal udviklingstoksicitet kan Daurismo forårsage embryoføtal død eller alvorlige medfødte misdannelser, når det administreres til en gravid kvinde. Gravide kvinder bør oplyses om den mulige risiko for fosteret (se pkt. 4.6).

Daurismo bør ikke bruges under graviditet og af fertile kvinder, der ikke bruger svangerskabsforebyggelse. Graviditetsstatus for fertile kvindelige patienter bør verificeres før opstart af behandling med Daurismo. Fertile kvinder skal anbefales altid at bruge effektiv svangerskabsforebyggelse under behandlingen med Daurismo og i mindst 30 dage efter den sidste dosis (se pkt. 4.6).

Mænd

Glasdegib kan være til stede i sæd. Mandlige patienter med kvindelige partnere bør advares om risikoen for eksponering via sæd og de bør rådes til altid at bruge effektiv prævention, inklusive kondom (med sæddræbende middel hvis tilgængeligt), selv efter vasketomi. Dette for at undgå eksponering af en gravid partner eller fertil kvindelig partner under behandlingen med Daurismo og i mindst 30 dage efter sidste dosis (se pkt. 4.6).

Hvis en kvindelig patient eller en kvindelig partner til en mandlig patient bliver gravid eller har mistanke om graviditet under behandlingen med Daurismo eller i løbet af 30 dage efter den sidste dosis, skal de informere deres læge omgående (se pkt. 4.6).

Baseret på non-kliniske sikkerhedsdata, har glasdegib potentiale til at svække forplantningsevnen hos mænd. Mænd bør søge råd om effektiv fertilitetsbevaring før opstart af behandling med Daurismo (se pkt. 4.6).

Forlængelse af QT-interval

I et randomiseret studie (studie 1) med patienter med AML og højrisiko-MDS (myelodysplastisk syndrom) behandlet med Daurismo og lavdosis cytarabin vs. lavdosis cytarabin alene, blev QT-forlængelse på ekg af grad 3/4 rapporteret hos 3,5 % af patienterne behandlet med Daurismo og lavdosis cytarabin, sammenlignet med 2,4 % af patienterne behandlet med lavdosis cytarabin alene.

Elektrolytter bør vurderes før opstart af Daurismo, mindst én gang om ugen i den første måned og derefter én gang pr. måned i behandlingsperioden. Elektrolytforstyrrelser skal korrigeres.

Samtidige lægemidler bør vurderes. For lægemidler med kendt QT-forlængende virkning og/eller stærkt CYP3A4-hæmmende potentiale bør alternativer overvejes.

Ekg skal monitoreres før opstart af Daurismo, cirka en uge efter opstart og derefter en gang om måneden i de næste to måneder for at vurdere QTc-forlængelse. Der anbefales hyppigere ekg-monitorering hos patienter med medfødt langt QT-syndrom, hjerteinsufficiens, elektrolytforstyrrelser eller patienter, der tager lægemidler med kendt QT-forlængende virkning. Ekg bør gentages, hvis det er unormalt. Afbigselser bør håndteres omgående, og dosisændringer bør overvejes (se pkt. 4.2 og 4.5).

Muskelrelaterede bivirkninger

I studie 1 blev der observeret muskelkramper hos 22,6 % af patienterne, der blev behandlet med Daurismo og lavdosis cytarabin, sammenlignet med 4,8 % af patienterne, der blev behandlet med lavdosis cytarabin alene.

Alle patienter, der påbegynder behandling med Daurismo, skal informeres om risikoen for muskelrelaterede bivirkninger. De skal instrueres i omgående at rapportere enhver uforklarlig muskelsmerte, -ømhed eller -svaghed, der opstår under behandlingen med Daurismo, eller hvis symptomerne varer ved efter seponering af behandlingen.

Serum-CK-niveauer bør måles før opstart af Daurismo og som klinisk indiceret derefter (fx hvis der rapporteres muskelsymptomer). Det anbefales at håndtere en stor stigning i CK baseret på aktuelle standarder for medicinsk praksis og i henhold til relevante behandlingsretningslinjer. Anbefalingerne vedrørende dosisændringer eller håndtering bør følges (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Patienter med allerede eksisterende nedsat nyrefunktion eller risikofaktorer for nyreinsufficiens bør monitoreres grundigt. Nyrefunktionen bør vurderes forud for opstart af behandlingen og mindst én gang om ugen i den første måned af behandling med Daurismo. Elektrolytter og nyrefunktion bør monitoreres én gang om måneden i behandlingsperioden (se pkt. 4.2).

Hjælpstoffer

Lactoseintolerans

Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige ”natrium-frit”.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers indvirkning på glasdegibs farmakokinetik

In vitro er CYP3A4 ansvarligt for størstedelen af degraderingen af glasdegib og bidrager til dannelsen af andre mindre oxidative metabolitter, hvorimod CYO2C8 og UGT1A9 spiller en mindre rolle i metabolismen af glasdegib.

Stoffer, der kan øge plasmakoncentrationen af glasdegib
CYP3A4-hæmmere

Ketoconazol, en stærk hæmmer af CYP3A4, øgede i en dosering på 400 mg én gang dagligt i 7 dage det gennemsnitlige areal under kurven (AUC_{inf}) ~ 2,4 gange og den maksimale plasmakoncentration (C_{max}) med 40 % for en enkelt 200 mg oral dosis af glasdegib hos raske forsøgspersoner. Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af stærke CYP3A4-hæmmere (fx boceprevir, cobicistat, conivaptan, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, telaprevir, troleandomycin, voriconazol, ritonavir, grapefrugt eller grapefrugtjuice), da en stigning i plasmakoncentrationen af glasdegib kan forekomme. Hvis muligt anbefales et andet samtidigt lægemiddel uden eller med minimal CYP3A4-hæmmende potentiale (se pkt. 4.4).

Lægemidler, der ændrer gastrisk pH

Samtidig administration af en enkelt 100 mg dosis glasdegib under fastende tilstand med gentagne doser af protonpumphæmmeren (PPI) rabeprazol medførte ingen ændring i glasdegibs plasmaeksporering (AUC_{inf} -grad: 100,6 %). Samtidig administration af glasdegib og syrereducerende midler (inklusive PPI'ere, H_2 -receptor-antagonister og lokaltvirkende antacida) er tilladt.

Stoffer, der kan sænke plasmakoncentrationen af glasdegib:

CYP3A4-induktorer

Rifampicin, en stærk CYP3A4-induktor, administreret i en dosis på 600 mg en gang dagligt i 11 dage, reducerede det gennemsnitlige AUC_{inf} med 70 % og C_{max} med 35 % af en enkelt 100 mg dosis af glasdegib hos raske forsøgspersoner. Samtidig brug af stærke CYP3A4-induktorer (fx rifampicin, carbamazepin, enzalutamid, mitotan, phenytoin og prikbladet perikon) bør undgås, da dette sandsynligvis vil sænke plasmakoncentrationen af glasdegib.

Simuleringer ved hjælp af fysiologisk-baseret farmakokinetisk modellering antydede, at samtidig administration af efavirenz (en moderat CYP3A4-induktor) og glasdegib sænkede glasdegibs AUC_{inf} med 55 % og C_{max} med 25 %. Samtidig brug af moderate CYP3A4-induktorer (fx bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcillin) bør undgås, da de også kan reducere plasmakoncentrationen af glasdegib (se pkt. 4.4). Hvis samtidig brug af moderate CYP3A4-induktorer ikke kan undgås, bør dosis af Daurismo øges (se pkt. 4.2).

Glasdegibs virkning på andre lægemidlers farmakokinetik

Farmakodynamiske interaktioner

Lægemidler, der forlænger QT-intervallet

Glasdegib kan forlænge QT-intervallet. Derfor bør samtidig brug af glasdegib og andre lægemidler, der forlænger QT-intervallet eller inducerer Torsades de Pointes, overvejes grundigt (se pkt. 4.2 og 4.4).

Farmakokinetiske interaktioner

Lægemiddeltransportører

In vitro-studier indikerede, at glasdegib kan have potentialet til at hæmme transport, der er medieret af P-glykoprotein (P-gp, mave-tarm-kanalen) og brystcancerresistensprotein (BCRP, systemisk og i mave-tarm-kanalen) ved klinisk relevante koncentrationer. Derfor bør substrater for P-gp (fx digoxin) eller BCRP med snævert terapeutisk indeks anvendes med forsigtighed i kombination med glasdegib.

In vitro-studier af hæmning af transportører

In vitro-studier indikerede, at glasdegib kan have potentiale til at hæmme (MATE)1 og MATE2K ved klinisk relevante koncentrationer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder/kontraception hos mænd og kvinder

Hvis Daurismo bruges til fertile kvinder, skal de rådes til ikke at blive gravide. Graviditetsstatus for

fertile kvindelige patienter bør verificeres før opstart af behandling. Hvis patienten bliver gravid, mens hun tager Daurismo, skal patienten gøres opmærksom på den mulige risiko for fosteret.

Baseret på virkningsmekanismen og resultater fra dyreforsøg vedrørende embryoføtal udvikling, kan Daurismo forårsage føtal skade, når det administreres til en gravid kvinde. Fertile kvinder, der får dette lægemiddel, bør altid bruge effektiv kontrception under behandlingen med Daurismo og i mindst 30 dage efter sidste dosis. Hvis en kvindelig patient bliver gravid eller har mistanke om graviditet under behandlingen med Daurismo eller i løbet af 30 dage efter den sidste dosis, skal hun informere sin læge omgående (se pkt. 4.4).

Mænd

Glasdegib kan være til stede i sæd. Mænd bør ikke donere sæd under behandlingen med Daurismo og i mindst 30 dage efter den sidste dosis. Mandlige patienter med kvindelige partnere bør advares om risikoen for eksponering via sæd og de bør rådes til altid at bruge effektiv kontrception, inklusive kondom (med sæddræbende middel hvis tilgængeligt), selv efter vasketomi. Dette for at undgå eksponering af en gravid partner eller fertile kvindelig partner under behandlingen med Daurismo og i mindst 30 dage efter den sidste dosis. Mandlige patienter skal informere deres læge omgående, hvis deres kvindelige partner bliver gravid i løbet af behandlingen med Daurismo eller i løbet af 30 dage efter sidste dosis (se pkt. 4.4).

Graviditet

Der findes ingen data om brug af Daurismo til gravide kvinder. Baseret på virkningsmekanismen og resultater fra dyreforsøg vedrørende embryoføtal udviklingstoksicitet, kan glasdegib forårsage føtal skade, når det administreres til en gravid kvinde (pkt. 5.3). Daurismo bør ikke bruges under graviditet og af fertile kvinder, der ikke bruger kontrception (se pkt. 4.4).

Amning

Der er ikke udført studier hos mennesker til vurdering af glasdegibs virkning på mælkeproduktionen, dets tilstedeværelse i modermælk eller dets effekt på det ammede barn. Det er ukendt, om glasdegib og dets metabolitter udskilles i human mælk. I betragtning af muligheden for alvorlige bivirkninger ved glasdegib hos børn, der ammes, anbefales det ikke at amme under behandling med Daurismo og i mindst en uge efter den sidste dosis (se pkt. 5.3).

Fertilitet

Baseret på non-kliniske sikkerhedsdata har glasdegib potentiale til at forringe mænds forplantningsevne. Mænd bør søge råd om effektiv fertilitetsbevaring før opstart af behandling med Daurismo. Baseret på virkningsmekanismen kan Daurismo forringe kvinders fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Daurismo påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Imidlertid bør patienter, der oplever træthed eller andre symptomer (fx muskelkramper, smerter, kvalme), der påvirker evnen til at reagere normalt, mens de tager Daurismo, være forsigtige, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Den samlede sikkerhedsprofil for Daurismo er baseret på data fra kliniske studier inklusive studie 1 med 84 patienter med AML (N=75) og højrisiko-MDS (N=9). Den gennemsnitlige eksponering for Daurismo på tværs af datasættet var 75,5 dage.

De hyppigst rapporterede bivirkninger (>20 %) hos de patienter, der fik Daurismo, var anæmi (45,2 %), blødninger (45,2 %), febril neutropeni (35,7%), kvalme (35,7 %), nedsat appetit (33,3 %), træthed (30,9 %), muskelkramper (30,9 %), trombocytopeni (30,9 %), pyrexia (29,7 %), diarré (28,5 %), pneumoni (28,5 %), dysgeusi (26,1 %), perifert ødem (26,1 %), forstoppelse (25,0 %), mavesmerter (25,0 %), udslæt (25,0 %), dyspnø (25,0 %), opkastning (21,4 %) og vægttab (20,2 %).

De hyppigst rapporterede bivirkninger, der førte til dosisreduktioner hos patienter, der fik Daurismo, var muskelkramper (4,7 %), træthed (3,5 %), febril neutropeni (3,5 %), anæmi (2,3 %), trombocytopeni (2,3 %) og QT-forlængelse på elektrokardiogram (2,3 %). De hyppigste rapporterede bivirkninger, der førte til permanent seponering hos patienter, der fik Daurismo, var pneumoni (5,9 %), febril neutropeni (3,5 %) og kvalme (2,4 %).

Tabel over bivirkninger

Tabel 6 viser bivirkninger rapporteret med Daurismo. Bivirkningerne er opført efter systemorganklasse og hyppighedskategori. Hyppighedskategorier defineres som: meget almindelig ($\geq 1/10$) og almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne vist efter faldende hyppighed for alle grader.

Tabel 6: Bivirkninger rapporteret i kliniske studier (N=(84))

Systemorganklasse	Standardterm	Alle grader		
		Hyppighed	Alle grader (%)	Grad ≥ 3 (%)
Infektioner og parasitære sygdomme	Pneumoni	Meget almindelig	28,5	23,8
	Sepsis	Almindelig	5,9	5,9
	Urinvejsinfektion	Almindelig	5,9	1,1
Blod og lymfesystem	Anæmi	Meget almindelig	45,2	41,6
	Febril neutropeni	Meget almindelig	35,7	35,7
	Trombocytopeni	Meget almindelig	30,9	30,9
	Neutropeni	Meget almindelig	15,4	11,9
Metabolisme og ernæring	Nedsat appetit	Meget almindelig	33,3	3,5
Nervesystemet	Dysgeusi ^a	Meget almindelig	26,1	0,0
Hjerte	QT-forlængelse på ekg ^b	Almindelig	8,3	3,5
	Atrieflimren	Almindelig	7,1	2,3
Vaskulære sygdomme	Blødninger ^c	Meget almindelig	45,2	11,9
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø	Meget almindelig	25,0	7,1
Mave-tarm-kanalen	Kvalme	Meget almindelig	35,7	2,3
	Diarré	Meget almindelig	28,5	4,7
	Forstoppelse	Meget almindelig	25,0	1,1
	Mavesmerter ^d	Meget almindelig	25,0	0,0
	Opkastning	Meget almindelig	21,4	2,3
	Stomatitis	Almindelig	4,7	0,0
Hud og subkutane væv	Udslæt ^e	Meget almindelig	25,0	2,3
	Hårtab	Meget almindelig	10,7	0,0
Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskelkramper ^f	Meget almindelig	30,9	5,9
	Ledsmerter	Meget almindelig	11,9	0,0
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed	Meget almindelig	30,9	14,2
	Vægttab	Meget almindelig	20,2	2,3
	Pyrexia	Meget almindelig	29,7	2,3
	Perifert ødem	Meget almindelig	26,1	0,0

Systemorganklasse	Standardterm	Alle grader		
		Hyppeghed	Alle grader (%)	Grad ≥ 3 (%)
Undersøgelser	Fald i trombocytal	Meget almindelig	16,6	16,6
	Fald i leukocytal	Meget almindelig	15,4	13,0
	Fald i neutroftal	Meget almindelig	13,0	13,0

^a. Dysgeusi inkluderer følgende standard termer: dysgeusi, ageusi.

^b. QT-forlængelse på ekg inkluderer følgende foretrukne termer: QT-forlængelse på ekg, ventrikulær takykardi.

^c. Blødning inkluderer følgende foretrukne termer: petekkier, epistaxis, kontusion, hæmatom, intrakraniell blødning, purpura, endetarmsblødning, anal blødning, ekkymose, gastrointestinal blødning, blødning i tandkød, hæmaturi, blødning, blødning i munden, cerebral blødning, konjunktival blødning, øjenkontusion, blødning i øjet, gastrisk blødning, hæmatemese, hæmoptyse, hæmorideblødning, hæmatom på implantatsted, blå mærker på injektionsstedet, retroperitonealt hæmatom, subaraknoidal blødning, trombotisk trombocytopenisk purpura.

^d. Mavesmerter inkluderer følgende foretrukne termer: mavesmerter, øvre mavesmerter, nedre mavesmerter.

^e. Udslæt inkluderer følgende foretrukne termer: erytem, kløe, udslæt, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, kløende udslæt.

^f. Muskelkramper inkluderer følgende foretrukne termer: ufrivillige muskelsammentrækninger, muskelkramper, muskelstivhed, smerter i bevægeapparat, myalgi.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Muskelkramper

I studie 1 blev der observeret muskelkramper (alle grader) hos 22,6 % af patienterne i den arm, der fik Daurismo sammen med lavdosis cytarabin, sammenlignet med 4,8 % i den arm, der fik lavdosis cytarabin alene. Muskelkramper af grad 3 og 4 blev rapporteret hos 4,7 % af patienterne i den arm, der fik Daurismo sammen med lavdosis cytarabin, men ikke hos nogen af patienterne i armen med lavdosis cytarabin alene.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der findes ingen specifik antidot mod Daurismo. Håndtering af overdosering af Daurismo bør bestå af symptomatisk behandling og ekg-monitorering.

Glasdegib er blevet administreret i kliniske studier i doser på op til 640 mg/dag. De rapporterede dosis-begrænsende toksiciteter var kvalme, opkastning, dehydrering, hypotension, træthed, svimmelhed, hypoksi, pleuraeffusion og perifert ødem.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske stoffer, andre antineoplastiske stoffer, ATC-kode: L01XJ03

Virkningsmekanisme

Glasdegib er en hæmmer af Hedgehog (Hh)-signal-transduktionsvejen, der binder til Smoothened (SMO), et transmembranprotein, der fører til nedsat gliom-associeret onkogen (GLI) transkriptionsfaktoraktivitet og downstream-signaler. Signaler via Hh-vejen er nødvendig for opretholdelse af en leukæmistamcelle (LSC)-population hvorfor glasdegibs binding til og hæmning af SMO reducerer GLI1-niveauerne i AML-cellerne og AML-cellernes potentiale for at starte leukæmi. Hh-signaleringsvejen er også involveret i resistens mod kemoterapi og targeteret behandling. I en

præklinisk model af AML hæmmede glasdegib i kombination med lavdosis cytarabin øgningen i tumorstørrelsen i større grad end glasdegib eller lavdosis cytarabin alene. Imidlertid er virkningsmekanismen for kombinationen ikke fuldstændig klarlagt.

Kardiel elektrofysiologi

QT-forlængelse korrigeret for hjertefrekvens (QTc-forlængelse) er blevet observeret hos patienter behandlet med Daurismo ved en supratherapeutisk dosis på > 270 mg. Effekten af administration af glasdegib på QTc-intervallet blev evalueret i et randomiseret, enkelt-dosis, 4-vejs-overkrydset dobbeltblindet, placebo- og åbent moxifloxacin-kontrolleret studie med 36 raske forsøgspersoner. Ved terapeutiske plasmakoncentrationer (opnået med en enkelt-dosis på 150 mg) var den største placebo- og baseline-justerede ændring i QTc-intervallet 8,03 msek. (90 % CI: 5,85, 10,22 msek.). Ved en koncentration, der var omtrent to gange højere end den terapeutiske koncentration (supratherapeutisk, opnået med en enkelt-dosis på 300 mg), var QTc-ændringen 13,43 msek. (95 % CI: 11,25, 15,61 msek.). Moxifloxacin (400 mg), brugt som positiv kontrol, viste en gennemsnitlig QTc-ændring fra baseline på 13,87 msek. Ingen af forsøgspersonerne opfyldte det kategoriske kriterier for absolut QTc-interval på ≥ 480 msek. eller stigning fra baseline i QTc-interval ≥ 30 msek. efter at have modtaget nogen af behandlingerne. Ingen af ekg-afvigelserne blev vurderet at være klinisk signifikante eller rapporteret som bivirkninger af investigatoren (se pkt. 4.4).

Derudover blev serielle, tredobbelte ekg'er indsamlet efter enkelt og gentagen dosering for at vurdere effekten af glasdegib som enkeltstof på QTc-intervallet hos 70 patienter med fremskreden cancer (5 mg til 640 mg én gang dagligt). Baseret på eksponerings-respons-analysen var den estimerede gennemsnitlige ændring fra baseline i QTc 5,30 msek. (95 % CI: 4,40, 6,24 msek.) ved det gennemsnitlige observerede C_{\max} ved steady state efter administration af den anbefalede daglige dosis på 100 mg glasdegib.

Klinisk virkning og sikkerhed

Daurismo i kombination med lavdosis cytarabin blev undersøgt i et randomiseret, åbent fase 2-multicenterstudie (studie 1) hos i alt 132 patienter, som inkluderede 116 patienter med tidligere ubehandlet *de novo* eller sekundær AML, som ikke var egnede til at modtage intensiv kemoterapi, defineret som opfyldning af mindst ét af følgende kriterier: a) alder ≥ 75 år, b) svær hjertesygdom, c) ECOG-performancestatus på 2 ved baseline eller d) baseline-serumkreatinin > 1,3 mg/dl. Patienterne blev randomiseret i forholdet 2:1 til at modtage Daurismo (100 mg oralt én gang dagligt) og lavdosis cytarabin (20 mg s.c. to gange dagligt på dag 1 til 10 i 28-dages cyklussen) (n=78) eller lavdosis cytarabin alene (n=38) i 28-dages cyklusser indtil sygdomsforværring eller uacceptabel toksicitet. Patienterne blev ved randomiseringen stratificeret efter prognostisk risikofaktor (god/medium eller dårlig) baseret på cytogenetik.

Demografi og sygdoms-karakteristika ved baseline vises i tabel 7. De to behandlingsarme var generelt afbalancerede, hvad angår baseline-demografi og sygdoms-karakteristika. På tværs af begge arme havde 40 % af AML-patienterne dårlig cytogenetisk risiko, og 60 % havde god/medium cytogenetisk risiko.

Der blev påvist effekt i form af forbedring i samlet overlevelse (OS defineret fra datoen for randomisering til død af enhver årsag) i den arm, der fik Daurismo og lavdosis cytarabin, sammenlignet med lavdosis cytarabin alene. Efter en gennemsnitlig opfølgning på cirka 20 måneder med 81 % observerede dødsfald blev der set superioritet i armen med Daurismo med lavdosis cytarabin i forhold til lavdosis cytarabin alene hos AML-patienter (figur 1). Effektrésultatene vises i tabel 8.

Tabel 7. Demografi og sygdomskarakteristika ved baseline hos patienter med AML

Demografi og sygdomskarakteristika	Daurismo og lavdosis cytarabin (N=78)	Lavdosis cytarabin alene (N=38)
Demografi		
Alder		
Median (min., maks.) (år)	77 (64, 92)	76 (58, 83)
≥ 75 år N (%)	48 (62)	23 (61)
Køn, N (%)		
Mand	59 (76)	23 (61)
Kvinde	19 (24)	15 (39)
Race, N (%)		
Hvid	75 (96)	38 (100)
Sort eller afroamerikansk	1 (1)	0 (0)
Asiat	2 (3)	0 (0)
Sygdomskarakteristika		
Sygdomshistorik, N (%)		
<i>De Novo</i> AML	38 (49)	18 (47)
Sekundær AML	40 (51)	20 (53)
Tidligere brug af hypometylerende lægemiddel (decitabin eller azacitidin), N (%)	11 (14)	6 (16)
ECOG PS^a, N (%)		
0 til 1	36 (46)	20 (53)
2	41 (53)	18 (47)
Cytogenetisk risikostatus, N (%)		
God/Middel	49 (63)	21 (55)
Dårlig	29 (37)	17 (45)
Svær hjertelidelse ved baseline, N (%)	52 (67)	20 (53)
Baseline-serumkreatinin > 1,3 mg/dl, N (%)	15 (19)	5 (13)

Forkortelser: AML=akut myeloid leukæmi; ECOG PS=Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; N=antal patienter.

^a Baseline-ECOG PS blev ikke rapporteret for én patient i armen og Daurismo med lavdosis cytarabin.

Tabel 8. AML-effektresultater fra studie 1

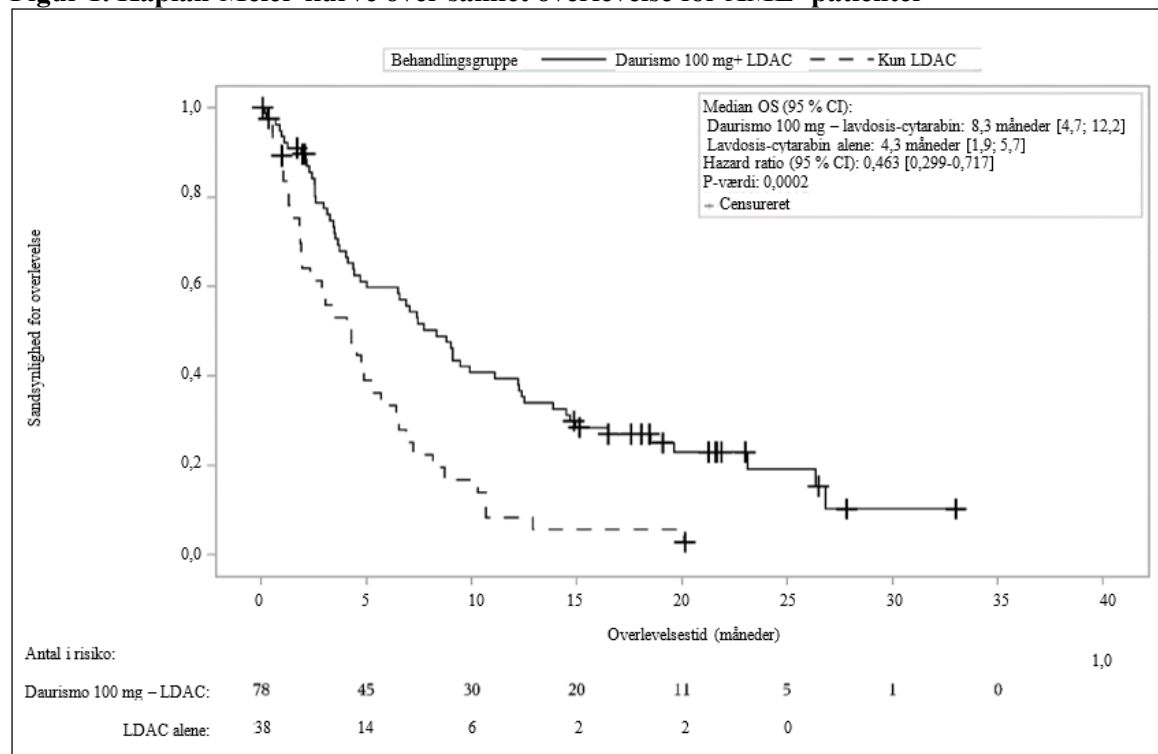
Endepunkt/studiepopulation	Daurismo og lavdosis cytarabin	Lavdosis cytarabin alene
OS i AML-studiepopulation	N=78	N=38
Median overlevelse, måneder (95 % CI)	8,3 (4,7, 12,2)	4,3 (1,9, 5,7)
Hazard ratio (95 % CI) ^a	0,463 (0,299, 0,717)	
p-værdi ^b	0,0002	
OS i <i>de novo</i> AML-studiepopulation	N=38	N=18
Median overlevelse, måneder (95 % CI)	6,6 (3,7, 12,4)	4,3 (1,3, 10,7)
Hazard ratio (95 % CI) ^a	0,670 (0,362, 1,239)	
p-værdi ^b	0,0991	
OS i sekundær AML-studiepopulation	N=40	N=20
Median overlevelse, måneder (95 % CI)	9,1 (4,4, 16,5)	4,1 (1,5, 6,4)
Hazard ratio (95 % CI) ^a	0,287 (0,151, 0,548)	
p-værdi ^b	< 0,0001	
God/middel cytogenetisk risikogruppe	N=49	N=21
Median overlevelse, måneder (95 % CI)	11,1 (7,1, 14,9)	4,4 (1,8, 8,7)
Hazard ratio (95 % CI) ^a	0,417 (0,233, 0,744)	
p-værdi ^b	0,0011	
Dårlig cytogenetisk risikogruppe	N=29	N=17
Median overlevelse, måneder (95 % CI)	4,4 (3,4, 9,1)	3,1 (1,1, 6,4)
Hazard ratio (95 % CI) ^a	0,528 (0,273, 1,022)	
p-værdi ^b	0,0269	

Forkortelser: AML=akut myeloid leukæmi, CI=konfidensinterval, N=antal patienter, OS=samlet overlevelse.

^a. Hazard ratio (Daurismo og lavdosis cytarabin/lavdosis cytarabin alene) baseret på Cox-regressionsmodel stratificeret efter prognosestatus.

^b. 1-sidet p-værdi fra stratificeret log-rank-test baseret på cytogenetisk risiko.

Figur 1. Kaplan-Meier-kurve over samlet overlevelse for AML- patienter



Forkortelser: CI=konfidensinterval, LDAC=lavdosis cytarabin, OS=samlet overlevelse.

Forbedringen i OS var konsistent på tværs af præspecificerede undergrupper baseret på cytogenetisk risiko.

Baseret på investigator-rapporteret respons blev der opnået en numerisk højere rate for komplet respons (CR) (defineret som absolut neutrofil $\geq 1.000/\mu\text{l}$, trombocyt $\geq 100.000/\mu\text{l}$, $< 5\%$ knoglemarvsblaster, uafhængig af transfusion og ingen ekstramedullær sygdom) hos AML-patienter i armen med Daurismo med lavdosis cytarabin (17,9 % [95 % CI: 9,4 %, 26,5 %]) vs. armen med lavdosis cytarabin alene (2,6 % [95 % CI: 0,0 %, 7,7 %]).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Daurismo i alle undergrupper af den pædiatriske population med AML (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter en enkelt 100 mg dosis af glasdegib nås den maksimale plasmakoncentration hurtigt med en median T_{max} på 2 timer. Efter gentagen dosering af 100 mg én gang daglig til steady state var glasdegibs mediane T_{max} cirka fra 1,3 timer til 1,8 timer.

Effekt af fødeindtagelse

Efter oral administration af glasdegib-tabletter er den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed 77,1 % sammenlignet med intravenøs administration. Administration af glasdegib sammen med et fed- og kalorierigt måltid resulterede i 16 % lavere eksponering (AUC_{inf}) sammenlignet med faste natten over. Effekt af fødeindtagelse på glasdegibs farmakokinetik anses ikke for klinisk relevant. Glasdegib kan administreres med eller uden mad.

Efter dosering af 100 mg glasdegib én gang daglig var det gennemsnitlige (variationskoefficient, % CV) C_{max} for glasdegib 1,252 ng/ml (44 %), og AUC_{tau} var 17,210 ng•t/ml (54 %) hos cancerpatienter.

Fordeling

Glasdegib er 91 % bundet til humane plasmaproteiner *in vitro*. Det gennemsnitlige (%CV) tilsyneladende fordelingsvolumen (V_z/F) var 188 (20) l efter en enkelt dosis på 100 mg glasdegib hos patienter med hæmatologiske maligniteter.

Biotransformation

De primære metaboliseringsveje for glasdegib bestod af N-demetylering, glukuronidering, oxidation og dehydrogenering. I plasma udgjorde N-desmethyl- og N-glukuronid-metabolitterne af glasdegib henholdsvis 7,9 % og 7,2 % af den cirkulerende radioaktivitet. Andre metabolitter i plasma udgjorde individuelt $< 5\%$ af den cirkulerende radioaktivitet.

In vitro-interaktionsstudier

CYP-hæmning og -induktion in vitro

In vitro-studier indikerede, at glasdegib ikke er en hæmmer af CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4/5 ved klinisk relevante koncentrationer. *In vitro*-studier indikerede, at glasdegib ikke inducerer CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4 ved klinisk relevante koncentrationer.

In vitro-studier af UGT-hæmning

In vitro-studier indikerede, at glasdegib ikke er en hæmmer af uridin-diphosphat-glucuronosyltransferase (UGT)1A4, UGT1A6, UGT2B7 og UGT2B15 ved klinisk relevante koncentrationer. Glasdegib kan have potentiale til at hæmme UGT1A1 og muligvis UGT1A9, dog forventes der ingen klinisk relevante lægemiddelinteraktioner.

In vitro-studier af hæmning af organiske anion- og kationtransportører

In vitro-studier indikerede, at glasdegib ikke er en hæmmer af organisk aniontransporterende polypeptid (OATP)1B1, OATP1B3, organisk aniontransportør (OAT)1, OAT3, organisk kationtransportør (OCT)2 ved klinisk relevante koncentrationer.

Elimination

Den gennemsnitlige (\pm SD) plasmahalveringstid for glasdegib var $17,4 \pm 3,7$ timer efter en enkelt dosis på 100 mg glasdegib hos patienter. Den geometriske gennemsnitlige orale clearance efter gentagen dosering var 6,45 l/t. Efter oral administration af en radioaktivt mærket dosis af 100 mg glasdegib til raske forsøgspersoner blev gennemsnitligt 48,9 % og 41,7 % af den doserede radioaktivitet genfundet i henholdsvis urin og fæces. Den samlede gennemsnitlige massebalance for den doserede radioaktivitet i ekskretorer var 90,6 %. Uændret glasdegib var den største bestanddel i humant plasma og udgjorde 69,4 % af det samlede lægemiddel-relaterede materiale. Uændret glasdegib genfundet i urin og afføring udgjorde henholdsvis 17,2 % og 19,5 % af dosis.

Linearitet/non-linearitet

Den systemiske eksponering for glasdegib (C_{\max} and AUC_{tau}) ved steady state steg dosisproportionelt i dosisområdet fra 5 mg til 600 mg én gang dagligt.

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Data fra et dedikeret farmakokinetisk studie har vist, at plasmaeksponeringen for total glasdegib (AUC_{inf} og C_{\max}) var ensartet hos forsøgspersoner med normal leverfunktion og forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B), mens geometrisk gennemsnitlige AUC_{inf} - og C_{\max} -værdier var henholdsvis 24 % og 42 % lavere hos forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C) sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion. Ubundet glasdegib-eksponering (ubundet AUC_{inf}) øges med henholdsvis 18 % og 16 % hos forsøgspersoner med moderat og svært nedsat leverfunktion i forhold til forsøgspersoner med normal leverfunktion. Maksimal ubundet glasdegib-eksponering (ubundet C_{\max}) steg med 1 % ved moderat nedsat leverfunktion og faldt med 11 % ved svært nedsat leverfunktion i forhold til forsøgspersoner med normal leverfunktion. Disse ændringer anses ikke for at være klinisk relevante.

Nedsat nyrefunktion

Data fra et dedikeret farmakokinetisk studie med forsøgspersoner med forskellige grader af nedsat nyrefunktion indikerer, at den totale glasdegib-eksponering (AUC_{inf}) steg med 105 % og 102 % ved henholdsvis moderat ($30 \text{ ml/min} \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min}$) og svært ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min}$) nedsat nyrefunktion i forhold til forsøgspersoner med normal ($\text{eGFR} \geq 90 \text{ ml/min}$) nyrefunktion. Maksimal glasdegib-eksponering (C_{\max}) steg med 37 % og 20 % hos forsøgspersoner med henholdsvis moderat og svært nedsat nyrefunktion i forhold til forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Disse ændringer anses ikke for at være klinisk relevante.

Ældre

Hos patienter, der blev allokeret til behandling med Daurismo sammen med lavdosis cytarabin (n=88; studie 1), var 97,7 % af patienterne i alderen 65 år eller ældre, og 60,2 % af patienterne var i alderen 75 år eller ældre. Studie 1 inkluderede ikke et tilstrækkeligt antal patienter under 65 år til at bestemme forskelle i bivirkninger rapporteret hos patienter over 65 år.

Alder, race, køn og kropsvægt

Der er begrænsede data hos patienter yngre end 65 år. Farmakokinetiske populationsanalyser hos voksne patienter (n=269) viser, at alder, køn, race og kropsvægt ikke har nogen klinisk relevant indvirkning på glasdegibs farmakokinetik.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

De primære fund i målorganer efter gentagen oral administration af glasdegib hos rotter og hunde i op til henholdsvis 26 og 39 uger inkluderede nyrene (degeneration/nekrose) hos rotter og hunde, leveren (nekrose/inflammation) hos hunde alene og testikler (degeneration), voksende fortænder (nekrose/knækkede), voksende knogler (delvis til hel lukning af epifyse) og perifere nerver (aksonal degeneration) hos rotter alene. Yderligere kliniske observationer af hårtab, vægttab og muskeltremor/-trækninger, som er kendte klasseeffekter af SMO-hæmmere, blev observeret hos begge arter. Disse systemiske toksiciteter var generelt dosisafhængige og blev observeret ved eksponeringer fra cirka $< 0,03$ til 8 gange den klinisk relevante eksponering, baseret på non-klinisk til klinisk sammenligning af det observerede ubundne AUC ved den anbefalede kliniske dosis på 100 mg én gang dagligt.

Det blev påvist at toksiciteter i nyrene (degeneration/nekrose), de perifere nerver (aksonal degeneration) og sædkanalerne (degeneration af testikel) og de kliniske observationer af muskeltremor/-trækninger var fuldt reversible efter op til 16 ugers restitution, hvorimod leverpåvirkningen (nekrose/betændelse) var delvis reversibel. De observerede tilfælde af hårtab, indvirkning på tænder og knogler og testikulær hypospermatogenese var ikke reversible. Derudover blev der identificeret QTc-forlængelse hos fjernmonitorerede hunde ved ubundne C_{max} -eksponeringer, der var cirka 4 gange højere end den observerede ubundne C_{max} -eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 100 mg én gang dagligt.

Glasdegib var ikke mutagent *in vitro* i bakteriel tilbage mutationsstest (Ames' test) og det var ikke klastogent i *in vitro*-kromosomafvigelsesanalys i humane lymfocytter. Glasdegib var ikke klastogent eller aneugent i mikronukleusanalyser hos rotter.

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med glasdegib.

I toksicitetsstudier efter gentagne doser hos rotter sås negative testikulære forandringer i hannernes reproduktionsveje med glasdegib i doser ≥ 50 mg/kg/dag; disse bestod af minimal til svær hypospermatogenese, der var kendetegnet ved delvist til komplet tab af spermatogonier, spermatoocytter og spermatider samt testikulær degeneration. Hypospermatogenese var ikke reversibel, hvorimod testikulær degeneration var reversibel. Den dosis, ved hvilken der blev observeret negative testikulære effekter hos hanrotter, blev identificeret som 50 mg/kg/dag med tilhørende systemiske eksponeringer, der var cirka 8 gange højere end den observerede humane eksponering ved en daglig dosis på 100 mg (baseret på ubundet AUC i de respektive arter). Sikkerhedsmargen for NOAEL (10 mg/kg/dag) er 0,6 og således lavere end klinisk relevant.

I studier af embryoføtal udviklingstoksicitet hos rotter og kaniner var glasdegib svært toksisk for conceptus, som påvist ved komplet resorption og/eller abort af fostre og teratogene effekter ved lavere dosisniveauer. Teratogene effekter inkluderer kraniofaciale misdannelser, misdannede lemmer, poter/tæer, krop og hale, dilatation af hjerne, forkert placerede/misdannede øjne, unormal hovedform, lille tunge, manglende gane, tænder og viscera, hernia diaphragmatica, ødem, persisterende truncus arteriosus, hjertefejl, manglende lunge, manglende spiserør, abnormiteter i ribben og rygsøjle og misdannede eller manglende strukturer i det appendikulære skelet (især de lange knogler). Der blev observeret svære misdannelser maternelle systemiske eksponeringer, der var lavere end den relevante humane eksponering ved den anbefalede dosis på 100 mg én gang dagligt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne

Natriumstivelsesglycolat
Mikrokrystallinsk cellulose (E460(i))
Calciumhydrogenphosphat (vandfrit) (E341ii)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmovertræk

Lactosemonohydrat
Hypromellose (E464)
Titandioxid (E171)
Macrogol (E1521)
Triacetin (E1518)
Gul jernoxid (E172)
Rød jernoxid (E172) (kun 100 mg tabletter)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaring for dette lægemiddel.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Blisterkort af PVC (polyvinylchlorid) forseglet med aluminiumsfolie, der indeholder 10 filmovertrukne tabletter, eller beholder af højdensitetspolyethylen (HDPE) med låg af polypropylen, der indeholder 30 eller 60 filmovertrukne tabletter.

Daurismo 25 mg filmovertrukne tabletter

En pakke indeholder 60 filmovertrukne tabletter i 6 blister.
En pakke indeholder 60 filmovertrukne tabletter i en HDPE-beholder.

Daurismo 100 mg filmovertrukne tabletter

En pakke indeholder 30 filmovertrukne tabletter i 3 blister.
En pakke indeholder 30 filmovertrukne tabletter i en HDPE-beholder.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Daurismo 25 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/20/1451/001

EU/1/20/1451/002

Daurismo 100 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/20/1451/003

EU/1/20/1451/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 26. juni 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Indehaveren af markedsføringstilladelsen i de medlemsstater, hvor DAURISMO er markedsført skal sikre, at alle mandlige patienter får udleveret et patientkort af den ordinerende læge. Patientkortet skal indeholde følgende elementer:

- Glasdegib kan være tilstede i sæd og kan udgøre en potentiel risiko for reproduktions- og udviklingstoksicitet.
- Der bør altid bruges effektiv kontraktion (kondom med sæddræbende middel hvis tilgængeligt), selv efter vasketomi og i mindst 30 dage efter den sidste dosis. Dette for at undgå eksponering af en kvindelig partner for glasdegib gennem sæd.

- Vigtigheden af at informere lægen omgående, hvis der er mistanke om graviditet, enten hos en kvindelig patient eller kvindelig partner til en mandlig patient.
- Påmindelse om at mænd ikke må donere sæd under behandlingen med Daurismo og i mindst 30 dage efter den sidste dosis.
- Anbefaling til mænd om at søge råd om effektiv fertilitetsbevaring før opstart af behandling med glasdegib.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE - 25 MG TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Daurismo 25 mg filmovertrukne tabletter
glasdegib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder glasdegibmaleat svarende til 25 mg glasdegib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose (se indlægsseddel for yderligere oplysninger).

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1451/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Daurismo 25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKETTER TIL BEHOLDERE- 25 MG TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Daurismo 25 mg filmovertrukne tabletter
glasdegib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder glasdegibmaleat svarende til 25 mg glasdegib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose (se indlægsseddel for yderligere oplysninger).

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1451/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Daurismo 25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERKORT - 25 MG TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Daurismo 25 mg tabletter
glasdegib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG (som indehaveren af markedsføringstilladelsens logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE - 100 MG TABLETTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Daurismo 100 mg filmovertrukne tabletter
glasdegib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder glasdegibmaleat svarende til 100 mg glasdegib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose (se indlægsseddel for yderligere oplysninger).

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1451/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Daurismo 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKET TIL BEHOLDER - 100 MG TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Daurismo 100 mg filmovertrukne tabletter
glasdegib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder glasdegibmaleat svarende til 100 mg glasdegib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose (se indlægsseddel for yderligere oplysninger).

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1451/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Daurismo 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERKORT - 100 MG TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Daurismo 100 mg tabletter
glasdegib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG (som indehaveren markedsføringstilladelsens logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Daurismo 25 mg fillovertrukne tabletter Daurismo 100 mg fillovertrukne tabletter glasdegib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Daurismo
3. Sådan skal du tage Daurismo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Daurismo er et lægemiddel til behandling af kræft. Det indeholder det aktive stof glasdegib.

Daurismo anvendes sammen med en anden kræftmedicin, cytarabin, til at behandle voksne, der for nyligt har fået diagnosen blodkræft, der kaldets akut myeloid leukæmi (AML).

Sådan virker Daurismo

Ved AML laver kræftceller kaldet stamceller konstant nye leukæmi-kræftceller. Daurismo virker ved at blokere en vigtig proces i disse stamceller kaldet Hedgehog (Hh)-signalvejen. Dette nedsætter deres evne til at lave nye kræftceller. Ved at blokere Hh-signalvejen kan Daurismo også gøre kræftcellerne mere følsomme over for kræftmedicinen cytarabin, der bruges til at behandle AML. Ved at kombinere Daurismo med cytarabin kan patientens forventede levetid forlænges ved at hæmme kræftens vækst og muligvis ved at øge kræftcellers død.

Hvis du har spørgsmål til, hvordan Daurismo virker, eller hvorfor du har fået ordineret denne medicin, skal du spørge din læge.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Daurismo

Tag ikke Daurismo

- hvis du er allergisk over for glasdegib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Daurismo (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Daurismo

- hvis du eller din partner kan blive gravid (se afsnittet Graviditet, amning og frugtbarhed).
- hvis du nogensinde har haft QT-intervalforlængelse (en ændring i hjertets elektriske aktivitet, der kan forårsage alvorlige uregelmæssige hjerterytmter), eller hvis du ved, at du har risiko for at få det.
- hvis du tager andre lægemidler, som du har fået at vide, kan forlænge QT-intervallet.
- hvis blodprøver viser, at du har unormale niveauer af elektrolytter (fx calcium, magnesium, kalium).
- hvis du har nyreproblemer.
- hvis du tidligere har haft muskelkramper eller -svaghed.

Underret omgående din læge, så længe du tager dette lægemiddel

- hvis dine muskler gør ondt, eller du får uforklarlige muskelkramper eller -svaghed under behandlingen med Daurismo. Din læge bliver muligvis nødt til at ændre din dosis eller stoppe din behandling midlertidigt eller permanent.

Børn og unge

Daurismo må ikke anvendes til patienter, der er under 18 år gamle.

Brug af anden medicin sammen med Daurismo

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Dette gælder også håndkøbsmedicin og naturlægemidler. Det skyldes, at Daurismo kan påvirke virkningen af visse andre lægemidler. Visse andre lægemidler kan påvirke Daurismos virkning.

Især kan følgende øge risikoen for bivirkninger med Daurismo:

- boceprevir – et lægemiddel der anvendes til at behandle hepatitis C.
- cobicistat, ritonavir, telaprevir – lægemidler, der anvendes til behandling af hiv-infektion.
- itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol – lægemidler, der anvendes til behandling af svampeinfektioner.
- troleandomycin – et lægemiddel, der anvendes til at behandle bakterieinfektioner.
- conivaptan – et lægemiddel, der anvendes til at regulere forstyrrelser i væske- og saltbalancen.
- amiodaron, disopyramid, dofetilid, ibutilid, sotalol, quinidin – medicin til behandling af hjerteproblemer.
- droperidol, haloperidol, pimozide – medicin til behandling af psykotiske tilstande.
- moxifloxacin – medicin til behandling af en særlig slags bakterieinfektioner.
- metadon – medicin, som bruges til smertebehandling og til behandling af afhængighed af opioider.

Følgende lægemidler kan nedsætte virkningen af Daurismo:

- carbamazepin, phenytoin, antiepileptika – lægemidler, der anvendes til at behandle kramper eller krampeanfald.
- rifampicin – et lægemiddel, der anvendes til at behandle tuberkulose (TB).
- Prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*) – et naturlægemiddel, der anvendes ved nedtrykthed.
- enzalutamid – et lægemiddel, der anvendes til at behandle prostatakræft.
- mitotan – et lægemiddel, der anvendes til at behandle binyrekræft.
- bosentan – et lægemiddel, der anvendes til at behandle højt blodtryk.
- efavirenz, etravirin – lægemidler, der anvendes til at behandle hiv-infektion.
- modafinil – et lægemiddel, der anvendes til at behandle søvnforstyrrelser.
- nafcillin, et lægemiddel, der anvendes til at behandle visse typer bakterieinfektioner.

Daurismo sammen med mad og drikke

Drik ikke grapefrugtjuice, og spis ikke grapefrugt under behandlingen med Daurismo, da det kan ændre mængden af Daurismo i din krop.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Graviditet

Du må ikke blive gravid, når du tager Daurismo, og du må ikke tage det, hvis du er gravid. Daurismo kan forårsage alvorlige medfødte misdannelser hos spædbarnet eller fosterdød.

Din læge vil give dig flere oplysninger om Daurismos virkning på det ufødte barn og vil gennemføre en graviditetstest, før du starter med at tage lægemidlet.

Du skal tale med din læge omgående, hvis du eller din partner bliver gravid eller har mistanke om at være gravid under behandlingen og i 30 dage efter din sidste dosis af Daurismo. Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonale til råds, før du tager dette lægemiddel.

Prævention hos kvinder og mænd

Kvinder

Du skal altid bruge effektiv svangerskabsforebyggelse (prævention), mens du tager Daurismo, og i mindst 30 dage efter den sidste dosis af Daurismo. Tal med din læge om svangerskabsforebyggelse, som passer dig og din partner.

Mænd

Mænd bør altid bruge effektiv prævention, inklusive kondomer (med sæddræbende creme hvis tilgængelig), også selv om du har fået foretaget vasektomi (sterilisation), mens du tager Daurismo og i mindst 30 dage efter den sidste dosis af Daurismo.

Du må på intet tidspunkt donere sæd, når du tager Daurismo, og i mindst 30 dage efter den sidste dosis.

Amning

Du må ikke amme, mens du tager Daurismo, eller i løbet af en uge efter den sidste dosis af Daurismo. Det vides ikke, om Daurismo udskilles i modermælken og skader dit barn.

Frugtbarhed

Daurismo kan påvirke mænd og kvinders frugtbarhed. Tal med din læge om bevarelse af frugtbarheden, før du tager Daurismo.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Hvis du føler dig træt, får muskelkramper, smerter eller kvalme, mens du er i behandling med Daurismo, skal du være ekstra forsigtig med at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Daurismo indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (mindre end 23 mg) pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige 'natrium-frit'.

Daurismo indeholder lactose

Dette lægemiddel indeholder lactose (findes i mælk og mejeriprodukter).

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage Daurismo

Tag Daurismo én gang om dagen på nogenlunde samme tidspunkt hver dag. Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er én tablet på 100 mg, der tages gennem munden én gang om dagen med eller uden mad.

Hvis du oplever visse bivirkninger, mens du tager Daurismo (se punkt 4 “Bivirkninger”), kan din læge nedsætte din dosis eller stoppe behandlingen midlertidigt eller permanent.

Hvis du kaster op efter at have taget Daurismo

Hvis du kaster op efter at have taget Daurismo, må du ikke tage en ekstra dosis. Tag blot din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.

Hvis du har taget for meget Daurismo

Hvis du kommer til at tage for mange tabletter, skal du omgående underrette din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Du kan have brug for omgående lægehjælp.

Hvis du har glemt at tage Daurismo

Hvis du glemmer at tage en tablet, skal du tage den, så snart du husker det, medmindre der er gået mere end 10 timer siden det planlagte dosistidspunkt. I så tilfælde skal du springe den glemte dosis over. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Daurismo

Stop ikke med at tage Daurismo, medmindre din læge siger det til dig.

Det er vigtigt at tage Daurismo hver dag, så længe din læge ordinerer det til dig. Underret din læge omgående, hvis du ikke kan tage medicinen som ordineret af lægen, eller hvis du føler, at du ikke længere har behov for den.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Daurismo kan forårsage alvorlige medfødte misdannelser. Det kan også medføre, at barnet dør inden eller kort tid efter fødsel. Du må ikke blive gravid, mens du tager denne medicin (se punkt 2, “Det skal du vide, før du begynder at tage Daurismo”).

Andre bivirkninger ved Daurismo i kombination med cytarabin inkluderer:

Meget almindelig: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- lavt hæmoglobinniveau
- blødning
- feber
- kvalme
- nedsat appetit
- muskelsmerter
- træthed
- fald i antallet af blodplader i blodet
- diarré
- lungebetændelse
- smagsforandringer
- hævelser i arme og ben
- forstoppelse
- mavesmerter
- udslæt
- stakåndethed
- opkastning

- vægttab
- fald i antallet af hvide blodlegemer
- fald i antallet af en type hvide blodlegemer (neutrofiler)
- ledsmerter
- hårtab

Almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- ændringer i hjertets elektriske aktivitet
- hjertebanken
- infektion i blodet
- svien ved vandladning samt presserende og hyppig vandladning (kan være symptomer på urinvejsinfektion)
- irritation i munden

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og på blisterfolien eller beholderen efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Brug ikke lægemidlet, hvis pakningen er beskadiget eller viser tegn på at have været åbnet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Daurismo indeholder:

- Aktivt stof: glasdegib.
Daurismo 25 mg filmovertrukne tabletter: Hver filmovertrukket tablet indeholder glasdegibmaleat svarende til 25 mg glasdegib.
Daurismo 100 mg filmovertrukne tabletter: Hver filmovertrukket tablet indeholder glasdegibmaleat svarende til 100 mg glasdegib.
- Øvrige indholdsstoffer:
Tabletterne: natriumstivelsesglycolat, mikrokrySTALLinsk cellulose, calciumhydrogenphosphat (vandfrit) og magnesiumstearat. Se punkt 2 "Daurismo indeholder natrium."
Filmovertræk: Lactosemonohydrat, hypromellose, titandioxid, macrogol, triacetin, gul jernoxid og rød jernoxid (kun 100 mg tabletter). Se punkt 2 "Daurismo indeholder lactose."

Udseende og pakningsstørrelser

Daurismo 25 mg filmovertrukne tabletter

- Runde, gule, filmovertrukne tabletter præget med "Pfizer" på den ene side og "GLS 25" på den anden side.

- Udleveres i blisterkort med 10 tabletter. Hver pakning indeholder 60 tabletter, enten i 6 blisterkort eller i én plastikbeholder.

Daurismo 100 mg filmovertrukne tabletter

- Runde, lys-orange, filmovertrukne tabletter med ”Pfizer” indpræget på den ene side og ”GLS 100” på den anden side.
- Udleveres i blisterkort med 10 tabletter. Hver pakning indeholder 30 tabletter, enten i 3 blisterkort eller i én plastikbeholder.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

Polska

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.