

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Daurismo 25 mg filmom obložene tablete
Daurismo 100 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Daurismo 25 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg glasdegiba u obliku glasdegibmaleata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1,3 mg laktoze hidrata.

Daurismo 100 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg glasdegiba u obliku glasdegibmaleata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5,0 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Daurismo 25 mg filmom obložene tablete

Okrugla, žuta filmom obložena tableta promjera 7 mm s utisnutom oznakom „Pfizer“ na jednoj strani i „GLS 25“ na drugoj strani.

Daurismo 100 mg filmom obložene tablete

Okrugla, blijedonarančasta filmom obložena tableta promjera 11 mm s utisnutom oznakom „Pfizer“ na jednoj strani i „GLS 100“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

U kombinaciji s niskom dozom citarabina lijek Daurismo je indiciran za liječenje novodijagnosticirane *de novo* ili sekundarne akutne mijeloične leukemije (engl. *acute myeloid leukaemia*, AML) u odraslih bolesnika koji nisu kandidati za standardnu indukcijsku kemoterapiju.

4.2 Doziranje i način primjene

Lijek Daurismo smije propisati samo liječnik koji ima iskustva u primjeni onkoloških lijekova ili mora nadzirati propisivanje.

Doziranje

Preporučena doza je 100 mg glasdegiba jedanput na dan u kombinaciji s niskom dozom citarabina (vidjeti dio 5.1). Potrebno je nastaviti s primjenom glasdegiba dok god bolesnik ostvaruje kliničku korist.

Odgodene ili propuštene doze glasdegiba

Ako bolesnik povratu dozu koju je uzeo, ne smije primijeniti zamjensku dozu, već treba pričekati dok nije vrijeme za uzimanje sljedeće predviđene doze. Ako je bolesnik propustio uzeti dozu ili je nije uzeo u uobičajeno vrijeme, treba je uzeti čim se sjeti osim u slučaju da je prošlo više od 10 sati od predviđenog vremena doziranja, jer onda bolesnik ne smije uzeti propuštenu dozu. Bolesnici ne smiju istovremeno uzeti 2 doze kako bi nadoknadili propuštenu dozu.

Prilagodbe doze

Možda će biti potrebno prilagoditi dozu ovisno o sigurnosti i podnošljivosti u pojedinog bolesnika. Ako je potrebno smanjenje doze, dozu glasdegiba treba smanjiti na 50 mg peroralno jedanput na dan.

Prilagodba doze i smjernice za liječenje pojedinih nuspojava navedene su u tablicama 1, 2, 3 i 4.

Nisu potrebne prilagodbe početne doze na temelju dobi, rase, spola ili tjelesne težine bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Procjena i praćenje odstupanja laboratorijskih nalaza i QT-interval

Potrebno je procijeniti kompletnu krvnu sliku, razine elektrolita, bubrežnu i jetrenu funkciju prije početka primjene lijeka Daurismo i najmanje jedanput tjedno tijekom prvog mjeseca terapije. Treba pratiti razine elektrolita i funkciju bubrega jedanput mjesečno tijekom cijelog trajanja terapije. Potrebno je provjeriti razine kreatin kinaze u serumu prije početka primjene lijeka Daurismo i prema kliničkoj potrebi nakon toga (npr. ako su prijavljeni znakovi i simptomi povezani s mišićima). Elektrokardiogram (EKG) je potrebno pratiti prije početka primjene lijeka Daurismo, približno tjedan dana nakon početka primjene i nakon toga jednom mjesečno tijekom sljedeća dva mjeseca kako bi se procijenilo produljenje QT-interval korigiranog prema srčanoj frekvenciji (QTc). EKG treba ponoviti u slučaju abnormalnih nalaza. U pojedinim bolesnicima može biti potrebno češće i produljeno praćenje EKG-a (vidjeti dio 4.4). Potrebno je odmah zbrinuti odstupanja.

Tablica 1. Prilagodba doze i zbrinjavanje nuspojava – produljenje QT-interval (produljenje korigiranog QT-interval na najmanje 2 različita elektrokardiograma (EKG))

Nuspojava: produljenje EKG QT-interval	Preporuke za prilagodbu doze i zbrinjavanje
Korigirani QT-interval od 480 ms do 500 ms	Procijenite razine elektrolita i nadomjestite ih prema kliničkoj potrebi. Procijenite i prilagodite istodobno primijenjene lijekove s poznatim učincima produljenja QT-interval (vidjeti dio 4.5). Pratite EKG najmanje svaki tjedan tijekom 2 tjedna nakon povlačenja produljenja QT-interval na manje od ili jednako 480 ms.
Korigirani QT-interval dulji od 500 ms	Procijenite razine elektrolita i nadomjestite ih prema kliničkoj potrebi. Procijenite i prilagodite istodobno primijenjene lijekove s poznatim učincima produljenja QT-interval (vidjeti dio 4.5). Prekinite primjenu lijeka Daurismo.

Nuspojava: produljenje EKG QT-intervalva	Preporuke za prilagodbu doze i zbrinjavanje
	<p>Nastavite s primjenom lijeka Daurismo u smanjenoj dozi od 50 mg jedanput na dan kada se korigirani QT-interval vrati unutar 30 ms od početne vrijednosti ili manje od odnosno jednako 480 ms.</p> <p>Pratite EKG najmanje svaki tjedan tijekom 2 tjedna nakon povlačenja produljenja QT-intervalva.</p> <p>Uzmite u obzir ponovno povećanje doze lijeka Daurismo na 100 mg svaki dan ako se može utvrditi alternativna etiologija za produljenje QT-intervalva.</p>
Produljenje korigiranog QT-intervalva i aritmija koja može ugroziti život	Trajno prekinite primjenu lijeka Daurismo.

Tablica 2. Prilagodba doze i zbrinjavanje povećanja razina kreatin kinaze i štetnih događaja povezanih s mišićima

Nuspojava: Težina povećanja razine kreatin kinaze	Preporuke za prilagodbu doze i zbrinjavanje
1. stupanj [povećanje razine kreatin kinaze > GGN - 2,5 x GGN]	<p>Nastavite primjenjivati lijek Daurismo u istoj dozi i pratite razine kreatin kinaze svaki tjedan do povratka na početne vrijednosti te nakon toga svaki mjesec. Sve do povratka na početne vrijednosti pratite simptome povezane s mišićima radi mogućih promjena.</p> <p>Redovno provjeravajte bubrežnu funkciju (kreatinin u serumu) i pobrinite se da je bolesnik dovoljno hidriran.</p>
2. stupanj bez oštećenja funkcije bubrega (kreatinin u serumu \leq GGN) [povećanje razine kreatin kinaze > 2,5 x GGN - 5 x GGN]	<p>Prekinite primjenu lijeka Daurismo i pratite razine kreatin kinaze svaki tjedan do povratka na početne vrijednosti.</p> <p>Sve do povratka na početne vrijednosti pratite simptome povezane s mišićima radi mogućih promjena. Nakon povratka na početne vrijednosti nastavite primjenjivati lijek Daurismo u istoj dozi i mjesečno mjerite razine kreatin kinaze.</p> <p>Redovno provjeravajte bubrežnu funkciju (kreatinin u serumu) i pobrinite se da je bolesnik dovoljno hidriran.</p> <p>Ako se simptomi ponovno pojave, prekinite primjenu lijeka Daurismo do povratka na početne vrijednosti. Ponovno uvedite lijek Daurismo u dozi od 50 mg dnevno i slijedite iste preporuke za praćenje. Ako se simptomi ne povuku, uzmite u obzir prekid primjene lijeka Daurismo.</p>

Nuspojava: Težina povećanja razine kreatin kinaze	Preporuke za prilagodbu doze i zbrinjavanje
<p>3. ili 4. stupanj bez oštećenja funkcije bubrega (kreatinin u serumu \leq GGN) [3. stupanj (povećanje razine kreatin kinaze $> 5 \times$ GGN - $10 \times$ GGN)] [4. stupanj (povećanje razine kreatin kinaze $> 10 \times$ GGN)]</p>	<p>Prekinite primjenu lijeka Daurismo i tjedno pratite razine kreatin kinaze do povratka na početne vrijednosti. Sve do povratka na početne vrijednosti pratite simptome povezane s mišićima radi mogućih promjena.</p> <p>Redovno provjeravajte bubrežnu funkciju (kreatinin u serumu) i pobrinite se da je bolesnik dovoljno hidriran.</p> <p>Ako bubrežna funkcija nije oštećena i razine kreatin kinaze se vrate na početne vrijednosti, razmotrite nastavak liječenja lijekom Daurismo u dozi od 50 mg dnevno. Potrebno je mjeriti razine kreatin kinaze svaki tjedan tijekom 2 mjeseca nakon ponovnog uvođenja lijeka Daurismo i nakon toga svaki mjesec.</p>
<p>2., 3. ili 4. stupanj s oštećenjem funkcije bubrega (kreatinin u serumu $>$ GGN prema CTCAE 4.0)</p>	<p>Ako je funkcija bubrega oštećena, prekinite primjenu lijeka Daurismo i pobrinite se da je bolesnik dovoljno hidriran te procijenite druge sekundarne uzroke oštećenja funkcije bubrega.</p> <p>Pratite razine kreatin kinaze i kreatinina u serumu svaki tjedan do povratka na početne vrijednosti.</p> <p>Sve do povratka na početne vrijednosti pratite simptome povezane s mišićima radi mogućih promjena.</p> <p>Ako se razine kreatin kinaze i kreatinina u serumu vrate na početne vrijednosti, razmotrite nastavak primjene lijeka Daurismo u dozi od 50 mg dnevno i svaki tjedan mjerite razine kreatin kinaze tijekom 2 mjeseca te svaki mjesec nakon toga; u protivnom trajno prekinite liječenje.</p>

Kratice: CK= kreatin kinaza (engl. *creatine kinase*); Cr=kreatinin (engl. *creatinine*); GGN= gornja granica normalnog raspona; CTCAE= Zajednički terminološki kriteriji za štetne događaje (engl. Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Tablica 3. Prilagodba doze i zbrinjavanje nuspojava – hematološka toksičnost

Nuspojava: hematološka toksičnost	Preporuke za prilagodbu doze i liječenje
Broj trombocita manji od $10 \times 10^9/l$ tijekom više od 42 dana u odsutnosti bolesti	Trajno prekinite primjenu lijeka Daurismo i niske doze citarabina.
Broj neutrofila manji od $0,5 \times 10^9/l$ tijekom više od 42 dana u odsutnosti bolesti	Trajno prekinite primjenu lijeka Daurismo i niske doze citarabina.

Tablica 4. Prilagodba doze i zbrinjavanje nuspojave – nehematološka toksičnost

Nuspojava: Nehematološka toksičnost	Preporuke za prilagodbu doze i zbrinjavanje
3. stupanj*	<p>Ako se nuspojava pripisuje niskoj dozi citarabina, a ne lijeku Daurismo, niska doza citarabina može se prilagoditi dok je s primjenom doze lijeka Daurismo potrebno nastaviti.</p> <p>Prekinite s primjenom lijeka Daurismo i/ili niske doze citarabina dok se simptomi ne poboljšaju na stupanj ≤ 1. ili se vrate na početne vrijednosti.</p> <p>Nastavite s primjenom iste doze lijeka Daurismo ili smanjene doze od 50 mg.</p> <p>Nastavite s primjenom niske doze citarabina u istoj ili u smanjenoj dozi od 15 mg ili 10 mg.</p> <p>Ako se iznova javi toksičnost, prekinite s primjenom lijeka Daurismo i/ili niske doze citarabina.†</p>
4. stupanj*	<p>Privremeno prekinite primjenu lijeka Daurismo dok se simptomi ne poboljšaju na stupanj ≤ 1. ili vrate na početne vrijednosti.</p> <p>Nakon povratka na početne vrijednosti nastavite s liječenjem lijekom Daurismo u dozi od 50 mg ili prekinite liječenje prema slobodnoj procjeni propisivača.</p>

* Stupnjevanje prema CTCAE 4.0: 1. stupanj je blage težine, 2. stupanj je umjerene težine, 3. stupanj je teške težine, 4. stupanj ugrožava život.

† Ako je donesena odluka za trajni prekid primjene niske doze citarabina, treba ujedno prekinuti primjenu lijeka Daurismo, osim u slučaju da pojedini bolesnik ostvaruje kliničku korist i podnosi liječenje lijekom Daurismo. Kratice: CTCAE=Zajednički terminološki kriteriji za štetne događaje (engl. Common Terminology Criteria for Adverse Events)

Prilagodba doze za istodobnu primjenu s umjerenim induktorima enzima CYP3A4

Treba izbjegavati istodobnu primjenu lijeka Daurismo s umjerenim induktorima enzima CYP3A4. Ako nije moguće izbjeći istodobnu primjenu umjerenih induktora enzima CYP3A4, potrebno je povećati dozu lijeka Daurismo prema tome kako bolesnik podnosi povećanje doze, kako je prikazano u tablici 5. Nakon što se umjereni induktor enzima CYP3A4 nije primjenjivao 7 dana, treba nastaviti s primjenom doze lijeka Daurismo koja se uzimala prije početka primjene umjerenog induktora enzima CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Tablica 5. Preporuke za prilagodbu doze lijeka Daurismo kod istodobne primjene umjerenih induktora enzima CYP3A4

Trenutna doza	Prilagođena doza
100 mg peroralno jedanput na dan	200 mg peroralno jedanput na dan
50 mg peroralno jedanput na dan	100 mg peroralno jedanput na dan

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuju se nikakve prilagodbe doze u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuju se nikakve prilagodbe doze u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega. Ne postoje podaci za bolesnike kojima je potrebna hemodijaliza (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe (≥ 65 godina)

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene lijeka Daurismo u pedijatrijskoj populaciji (< 18 godina) nisu ustanovljene. Lijek Daurismo se ne smije primjenjivati u pedijatrijskoj populaciji jer ne postoji značajna očekivana terapijska korist u odnosu na postojeće liječenje pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 5.1).

Način primjene

Lijek Daurismo je namijenjen za peroralnu primjenu. Može se uzimati s hranom ili bez nje.

Treba poticati bolesnike da uzimaju svoju dozu u približno isto vrijeme svaki dan.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Embriofetalna toksičnost

Na temelju svog mehanizma djelovanja i nalaza dobivenih iz ispitivanja embriofetalne razvojne toksičnosti u životinja, lijek Daurismo može uzrokovati embriofetalnu smrt ili teške urođene mane kada se primjenjuje u trudnica. Potrebno je upozoriti trudnice na mogući rizik za fetus (vidjeti dio 4.6).

Lijek Daurismo ne smije se primjenjivati tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju. Potrebno je potvrditi status trudnoće u bolesnica reproduktivne dobi prije početka liječenja lijekom Daurismo. Žene reproduktivne dobi treba upozoriti da uvijek koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Daurismo i još najmanje 30 dana nakon zadnje doze (vidjeti dio 4.6).

Muškarci

Glasdegib može biti prisutan u spermi. Bolesnike koji imaju partnerice treba upozoriti na mogući rizik od izlaganja putem sperme i da uvijek moraju koristiti učinkovitu kontracepciju, uključujući prezervativ (ako je moguće sa spermicidom), čak i nakon vazektomije, kako bi se izbjegla izloženost trudne partnerice ili partnerice reproduktivne dobi tijekom liječenja lijekom Daurismo i još najmanje 30 dana nakon zadnje doze (vidjeti dio 4.6).

Ako bolesnica ili partnerica bolesnika zatrudni odnosno posumnja na trudnoću tijekom liječenja lijekom Daurismo ili tijekom 30 dana nakon zadnje doze, mora odmah o tome obavijestiti svog zdravstvenog radnika (vidjeti dio 4.6).

Na temelju saznanja iz nekliničkih ispitivanja sigurnosti glasdegib ima potencijal za oštećenje reproduktivne funkcije u muškaraca. Muškarci trebaju zatražiti savjet o učinkovitom očuvanju plodnosti prije početka liječenja lijekom Daurismo (vidjeti dio 4.6).

Produljenje QT-intervalu

U randomiziranom ispitivanju (Ispitivanje 1) na bolesnicima s AML-om i visokorizičnim mijelodisplastičnim sindromom (engl. *myelodysplastic syndrome*, MDS) koji su liječeni lijekom Daurismo u kombinaciji s niskom dozom citarabina naspram primjene samo niske doze citarabina, produljenje EKG QT-intervalu 3./4. stupnja prijavljeno je u 3,5 % bolesnika liječenih lijekom Daurismo u kombinaciji s niskom dozom citarabina u usporedbi s prijavom u 2,4 % bolesnika liječenih samo niskom dozom citarabina.

Treba procjenjivati razine elektrolita prije početka liječenja lijekom Daurismo, najmanje jedanput tjedno tijekom prvog mjeseca, a nakon toga jedanput mjesečno tijekom trajanja terapije. Poremećaje vrijednosti elektrolita treba korigirati.

Treba procijeniti istodobno primijenjene lijekove. Potrebno je i razmotriti primjenu alternativa lijekovima koji imaju poznate učinke produljenja QT-intervalu i/ili potencijal snažne inhibicije enzima CYP3A4.

Treba pratiti EKG prije početka primjene lijeka Daurismo, približno tjedan dana nakon početka primjene i nakon toga jedanput mjesečno tijekom sljedeća dva mjeseca kako bi se procijenilo produljenje QTc-intervalu. Preporučuje se češće praćenje EKG-a u bolesnika s urođenim sindromom dugog QT-intervalu, kongestivnim zatajenjem srca, poremećajima vrijednosti elektrolita ili onih koji uzimaju lijekove sa poznatim učinkom produljenja QTc-intervalu. EKG treba ponoviti u slučaju abnormalnih nalaza. Poremećaje je potrebno je odmah zbrinuti i razmotriti promjene doze (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Štetni događaji povezani s mišićima

U Ispitivanju 1 zabilježeni su grčevi u mišićima u 22,6 % bolesnika liječenih lijekom Daurismo u kombinaciji s niskom dozom citarabina u usporedbi s 4,8 % u bolesnika liječenih samo niskom dozom citarabina.

Svi bolesnici koji započinju terapiju lijekom Daurismo moraju biti upoznati s rizikom od pojave štetnih događaja povezanih s mišićima. Mora ih se upozoriti da odmah prijave bilo kakvu neobjašnjivu bol u mišićima, osjetljivost ili slabost koja se pojavi tijekom liječenja lijekom Daurismo ili ako se simptomi ne povlače nakon prekida liječenja.

Razine kreatin kinaze u serumu trebaju se odrediti prije početka primjene lijeka Daurismo i nakon toga prema kliničkoj potrebi (npr. ako su prijavljeni znakovi i simptomi povezani s mišićima). Preporučuje se liječenje kod visokog stupnja povećanja razine kreatin kinaze na temelju važećih standarda medicinske prakse i primjenom odgovarajućih smjernica za liječenje. Treba slijediti preporuke za prilagodbu doze ili zbrinjavanje (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Potrebno je pažljivo pratiti bolesnike s postojećim oštećenjem funkcije bubrega ili čimbenicima rizika za poremećaj funkcije bubrega. Treba procijeniti funkciju bubrega prije početka terapije i najmanje jednom tjedno tijekom prvog mjeseca terapije lijekom Daurismo. Potrebno je pratiti razinu elektrolita i funkciju bubrega jedanput mjesečno tijekom trajanja terapije (vidjeti dio 4.2).

Pomoćne tvari

Nepodnošenje laktoze

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na farmakokinetiku glasdegiba

In vitro CYP3A4 je odgovoran za većinu deplecije glasdegiba i pridonosi oblikovanju drugih sporednih oksidativnih metabolita pri čemu CYP2C8 i UGT1A9 igraju sporednu ulogu u metabolizmu glasdegiba.

Tvari koje mogu povećati koncentraciju glasdegiba u plazmi

Inhibitori enzima CYP3A4

Ketokonazol, snažan inhibitor enzima CYP3A4, primijenjen u dozi od 400 mg jedanput na dan tijekom 7 dana, povećao je srednju vrijednost površine ispod krivulje (engl. *area under the curve*, AUC) (AUC_{inf}) za ~2,4 puta i maksimalnu koncentraciju u plazmi (C_{max}) za 40 % kod jednokratne peroralne doze glasdegiba od 200 mg u zdravih ispitanika. Nužan je oprez kada se daje istodobno sa snažnim inhibitorima enzima CYP3A4 (npr. boceprevirom, kobicistatom, konivaptanom, itrakonazolom, ketokonazolom, posakonazolom, telaprevirom, troleandomicinom, vorikonazolom, ritonaviro, grejpfrutom ili sokom od grejpfruta) jer može doći do povećanja u koncentraciji glasdegiba u plazmi. Ako je to moguće, preporučuje se primjena zamjenskog istodobno primijenjenog lijeka koji nema ili ima samo minimalan potencijal inhibicije enzima CYP3A4 (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji mijenjaju želučani pH

Zajednička primjena jednokratne doze glasdegiba od 100 mg natašte s višekratnim dozama inhibitora protonske pumpe, rabeprazola, nije dovela do promjene u izloženosti glasdegibu u plazmi (omjer AUC_{inf} : 100,6 %). Dozvoljena je istodobna primjena glasdegiba s lijekovima koji smanjuju želučanu kiselinu (uključujući inhibitore protonske pumpe, antagoniste H_2 -receptora i lokalno djelujuće antacide).

Tvari koje mogu smanjiti koncentraciju glasdegiba u plazmi

Induktori enzima CYP3A4

Rifampicin, snažan induktor enzima CYP3A4, primijenjen u dozi od 600 mg jedanput na dan tijekom 11 dana, smanjio je srednju vrijednost AUC_{inf} za 70 % i C_{max} za 35 % kod jednokratne doze od 100 mg glasdegiba u zdravih ispitanika. Treba izbjegavati istodobnu primjenu sa snažnim induktorima enzima CYP3A4 (npr. rifampicinom, karbamazepinom, enzalutamidom, mitotanom, fenitoinom i gospinom travom) jer je vjerojatno da će smanjiti koncentracije glasdegiba u plazmi.

Simulacije koje koriste farmakokinetičko modeliranje temeljeno na fiziološkoj osnovi upućuju na to da je istodobna primjena efavirenza (umjereni induktor enzima CYP3A4) s glasdegibom smanjila AUC_{inf} glasdegiba za 55 %, a C_{max} glasdegiba za 25 %. Treba izbjegavati istodobnu primjenu umjerenih induktora enzima CYP3A4 (npr. bosentana, efavirenza, etravirina, modafinila, nafcilina) jer mogu također smanjiti koncentracije glasdegiba u plazmi (vidjeti dio 4.4). Ako se istodobna primjena umjerenih induktora enzima CYP3A4 ne može izbjeći, treba povećati dozu lijeka Daurismo (vidjeti dio 4.2).

Učinak glasdegiba na farmakokinetiku drugih lijekova

Farmakodinamičke interakcije

Lijekovi za koje je poznato da produljuju QT-interval

Glasdegib može produljiti QT-interval. Stoga treba pomno razmotriti istodobnu primjenu glasdegiba s drugim lijekovima za koje je poznato da produljuju QT-interval ili izazivaju Torsades de Pointes (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Farmakokinetičke interakcije

Prijenosnici lijekova

In vitro ispitivanja pokazala su da glasdegib može imati potencijal za inhibiciju prijenosa koji je posredovan P-glikoproteinom (P-gp; gastrointestinalni trakt) i proteinom rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP; sistemski i u gastrointestinalnom traktu) pri klinički značajnim koncentracijama. Stoga je supstrate P-gp-a s uskim terapijskim indeksom (npr. digoksin) ili BCRP potrebno primjenjivati s oprezom u kombinaciji s glasdegibom.

In vitro ispitivanja inhibicije prijenosnika

In vitro ispitivanja pokazala su da glasdegib može imati potencijal za inhibiciju (MATE)1 i MATE2K pri klinički značajnim koncentracijama.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/Kontracepcija u muškaraca i žena

Ako se lijek Daurismo primjenjuje u žena reproduktivne dobi, mora ih se upozoriti da izbjegavaju trudnoću. Potrebno je potvrditi nepostojanje trudnoće u bolesnica reproduktivne dobi prije početka liječenja. Ako bolesnica zatrudni tijekom liječenja lijekom Daurismo, treba biti obaviještena o mogućim opasnostima po fetus.

Sudeći prema njegovom mehanizmu djelovanja i saznanjima dobivenim iz ispitivanja embriofetalne razvojne toksičnosti u životinja, lijek Daurismo može uzrokovati oštećenje fetusa kada se daje trudnici. Žena reproduktivne dobi koje uzimaju ovaj lijek moraju uvijek koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Daurismo i još najmanje 30 dana nakon zadnje doze. Ako bolesnica zatrudni ili posumnja da je trudna tijekom liječenja lijekom Daurismo ili tijekom 30 dana nakon primjene zadnje doze, mora odmah o tome obavijestiti svog zdravstvenog radnika (vidjeti dio 4.4).

Muškarci

Glasdegib može biti prisutan u spermi. Muški bolesnici ne smiju donirati spermu tijekom liječenja lijekom Daurismo i još najmanje 30 dana nakon primjene zadnje doze. Bolesnike koji imaju partnerice treba upozoriti na mogući rizik od izlaganja putem sperme i da uvijek moraju koristiti učinkovitu kontracepciju, uključujući prezervativ (ako je moguće sa spermicidom), čak i nakon vazektomije, kako bi se izbjegla izloženost trudne partnerice ili partnerice reproduktivne dobi tijekom liječenja lijekom Daurismo i najmanje 30 dana nakon zadnje doze. Bolesnici moraju odmah obavijestiti svog zdravstvenog radnika ako njihova partnerica zatrudni tijekom liječenja lijekom Daurismo ili tijekom 30 dana nakon primjene zadnje doze (vidjeti dio 4.4).

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka Daurismo u trudnica. Sudeći prema njegovom mehanizmu djelovanja i saznanjima dobivenim iz ispitivanja embriofetalne razvojne toksičnosti u životinja, glasdegib može uzrokovati oštećenje fetusa kada se daje trudnici (vidjeti dio 5.3). Lijek Daurismo ne smije se primjenjivati tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Nisu provedena ispitivanja na ljudima kako bi se procijenio učinak glasdegiba na stvaranje mlijeka, njegova prisutnost u majčinom mlijeku ili njegovi učinci na dojenče. Nije poznato izlučuju li se glasdegib i njegovi metaboliti u majčino mlijeko. S obzirom na potencijal glasdegiba za uzrokovanje ozbiljnih nuspojava u dojenčadi, dojenje se ne preporučuje tijekom liječenja lijekom Daurismo i tijekom još najmanje tjedan dana nakon primjene zadnje doze (vidjeti dio 5.3).

Plodnost

Na temelju saznanja iz nekliničkih ispitivanja sigurnosti, glasdegib ima potencijal za oštećenje reproduktivne funkcije u muškaraca. Muškarci trebaju zatražiti savjet o učinkovitom očuvanju plodnosti prije početka liječenja lijekom Daurismo. Sudeći prema njegovom mehanizmu djelovanja, lijek Daurismo može smanjiti plodnost u žena (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lijek Daurismo malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, bolesnici u kojih se tijekom uzimanja lijeka Daurismo pojave umor ili drugi simptomi (npr. grčevi u mišićima, bol, mučnina) koji utječu na sposobnost normalne reakcije moraju biti oprezni kada upravljaju vozilima ili rade sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Ukupni sigurnosni profil lijeka Daurismo temelji se na podacima dobivenim iz kliničkih ispitivanja, uključujući Ispitivanje 1 na 84 bolesnika s AML-om (N=75) i visokorizičnim MDS-om (N=9). Medijan izlaganja lijeku Daurismo iznosio je 75,5 dana u svim skupovima podataka.

Najčešće prijavljivane ($\geq 20\%$) nuspojave u bolesnika koji su primali lijek Daurismo bile su: anemija (45,2%), hemoragija (45,2%), febrilna neutropenija (35,7%), mučnina (35,7%), smanjen apetit (33,3%), umor (30,9%), mišićni spazam (30,9%), trombocitopenija (30,9%), pireksija (29,7%), proljev (28,5%), upala pluća (28,5%), disgeuzija (26,1%), periferni edem (26,1%), konstipacija (25,0%), bol u abdomenu (25,0%), osip (25,0%), zaduha (25,0%), povraćanje (21,4%) i smanjenje tjelesne težine (20,2%).

Najčešće prijavljivane nuspojave koje su dovele do smanjenja doze u bolesnika koji su primali lijek Daurismo bile su mišićni spazam (4,7%), umor (3,5%), febrilna neutropenija (3,5%), anemija (2,3%), trombocitopenija (2,3%) i i produljenje QT-interval na elektrokardiogramu (2,3%). Najčešće prijavljivana nuspojava koja je dovela do trajnog prekida primjene u bolesnika koji su primali lijek Daurismo bila je upala pluća (5,9%), febrilna pneumonija (3,5%) i mučnina (2,3%).

Tablični popis nuspojava

Tablica 6 prikazuje nuspojave prijavljene kod primjene lijeka Daurismo. Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i kategoriji učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$) i često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema učestalostima svih stupnjeva.

Tablica 6: Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima (N=84)

Klasifikacija organskih sustava	Preporučeni pojam	Svi stupnjevi		
		Učestalost	Svi stupnjevi (%)	Stupanj ≥ 3 (%)
Infekcije i infestacije	upala pluća	Vrlo često	28,5	23,8
	sepsa	Često	5,9	5,9
	infekcija mokraćnih puteva	Često	5,9	1,1
Poremećaji krvi i limfnog sustava	anemija	Vrlo često	45,2	41,6
	febrilna neutropenija	Vrlo često	35,7	35,7
	trombocitopenija	Vrlo često	30,9	30,9
	neutropenija	Vrlo često	15,4	11,9
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjen apetit	Vrlo često	33,3	3,5
Poremećaji živčanog sustava	disgeuzija ^a	Vrlo često	26,1	0,0
Srčani poremećaji	produljeni QT-interval na elektrokardiogramu ^b	Često	8,3	3,5
	atrijska fibrilacija	Često	7,1	2,3
Krvožilni poremećaji	krvarenja ^c	Vrlo često	45,2	11,9
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	zaduha	Vrlo često	25,0	7,1

Klasifikacija organskih sustava	Preporučeni pojam	Svi stupnjevi		
		Učestalost	Svi stupnjevi (%)	Stupanj ≥ 3 (%)
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	Vrlo često	35,7	2,3
	proljev	Vrlo često	28,5	4,7
	konstipacija	Vrlo često	25,0	1,1
	bol u abdomenu ^d	Vrlo često	25,0	0,0
	povraćanje	Vrlo često	21,4	2,3
	stomatitis	Često	4,7	0,0
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip ^e	Vrlo često	25,0	2,3
	alopecija	Vrlo često	10,7	0,0
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mišićni spazam ^f	Vrlo često	30,9	5,9
	artralgija	Vrlo često	11,9	0,0
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor	Vrlo često	30,9	14,2
	smanjenje tjelesne težine	Vrlo često	20,2	2,3
	pireksija	Vrlo često	29,7	2,3
	periferni edem	Vrlo često	26,1	0,0
Pretrage	smanjenje broja trombocita	Vrlo često	16,6	16,6
	smanjenje broja bijelih krvnih stanica	Vrlo često	15,4	13,0
	smanjenje broja neutrofila	Vrlo često	13,0	13,0

^a. Disgeuzija uključuje sljedeće preporučene pojmove: disgeuzija, ageuzija.

^b. Produljeni QT-interval na elektrokardiogramu uključuje sljedeće preporučene pojmove: produljeni QT-interval na elektrokardiogramu, ventrikularna tahikardija.

^c. Krvarjenja uključuju sljedeće preporučene pojmove: petehije, epistaksu, kontuziju, hematom, intrakranijalno krvarenje, purpuru, rektalno krvarenje, analno krvarenje, ekhimozu, gastrointestinalno krvarenje, krvarenje desni, hematuriju, krvarenje, krvarenje u usnoj šupljini, moždano krvarenje, konjunktivno krvarenje, kontuziju oka, krvarenje u oku, krvarenje u želudac, hematomezu, hemoptizu, hemoroidalno krvarenje, hematom na mjestu implantacije, stvaranje modrica na mjestu primjene injekcije, retroperitonealni hematom, subarahnoidno krvarenje, trombotičnu trombocitopeničnu purpuru, trahealno krvarenje, uretralno krvarenje.

^d. Bol u abdomenu uključuje sljedeće preporučene pojmove: bol u abdomenu, bol u gornjem abdomenu, bol u donjem abdomenu.

^e. Osip uključuje sljedeće preporučene pojmove: eritem, svrbež, osip, makularni osip, makulopapulozni osip, pruritični osip.

^f. Mišićni spazam uključuje sljedeće preporučene pojmove: nevoljne mišićne kontrakcije, mišićni spazam, napetost mišića, bol u mišićno-koštanom sustavu, mijalgija.

Opis odabranih nuspojava

Mišićni spazam

U Ispitivanju 1 mišićni spazam (svih stupnjeva) bio je prijavljen u 22,6 % bolesnika u skupini liječenoj lijekom Daurismo u kombinaciji s niskom dozom citarabina u usporedbi s 4,8 % bolesnika u skupini liječenoj samo niskom dozom citarabina. Mišićni spazam 3. i 4. stupnja prijavljen je u 4,7 % bolesnika u skupini liječenoj lijekom Daurismo u kombinaciji s niskom dozom citarabina, dok u skupini liječenoj samo niskom dozom citarabina nije prijavljen ni u jednog bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema specifičnog protulijeka za lijek Daurismo. Liječenje predoziranja lijekom Daurismo trebalo bi se sastojati od simptomatskog liječenja i praćenja EKG-a.

U kliničkim ispitivanjima se glasdegib primjenjivao u dozi do 640 mg/dan. Prijavljene toksične reakcije koje bi ograničavale dozu bile su: mučnina, povraćanje, dehidracija, hipotenzija, umor, omaglica, hipoksija, pleuralni izljev i periferni edem.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, ostali antineoplastici, ATK oznaka: L01XJ03.

Mehanizam djelovanja

Glasdegib je inhibitor *Hedgehog* (Hh) signalnog puta koji se veže na transmembranski protein Smoothed (SMO) te dovodi do smanjene aktivnosti transkripcijskog čimbenika onkogeno povezanog s gliomom (engl. Glioma-Associated Oncogene, GLI) i nizvodnog signalnog puta. *Hedgehog* signalni put potreban je za održavanje populacije leukemijskih matičnih stanica te stoga glasdegib vezanjem na SMO i njegovim inhibiranjem smanjuje razine GLI1 u stanicama AML-a i potencijal stanica AML-a za iniciranje leukemije. *Hedgehog* put signalizacije ujedno je uključen u rezistenciju na kemoterapiju i ciljnu terapiju. U prekliničkom modelu AML-a glasdegib je u kombinaciji s niskom dozom citarabina u većoj mjeri inhibirao povećanja veličine tumora nego glasdegib ili niska doza citarabina kada su bili primijenjeni sami. Međutim, mehanizam djelovanja navedene kombinacije nije u potpunosti jasan.

Elektrofiziologija srca

Opaženo je produljenje QT-intervalu korigiranog prema srčanoj frekvenciji (engl. *corrected QT interval*, QTc) u bolesnika liječenih lijekom Daurismo u suprat terapijskoj dozi od > 270 mg. Učinak primjene glasdegiba na korigirani QTc-interval procijenjen je u randomiziranom, dvostruko slijepom, četverostruko ukriženom, placebom kontroliranom i otvorenom moksifloksacinom kontroliranom ispitivanju liječenja jednokratnom dozom na 36 zdravih ispitanika. Kod terapijskih koncentracija u plazmi (postignutih s jednokratnom dozom od 150 mg) najveća promjena korigiranog QTc-intervalu prilagođena za placebo i početne vrijednosti iznosila je 8,03 ms (90 % CI: 5,85; 10,22 ms). Kod približno dvostruke terapijske koncentracije (suprat terapijske doze, postignute s jednokratnom dozom od 300 mg) promjena QTc-intervalu iznosila je 13,43 ms (95 % CI: 11,25; 15,61 ms). Moksifloksacin (400 mg), koji je korišten kao pozitivna kontrola, pokazao je prosječnu promjenu QTc-intervalu od 13,87 ms u odnosu na početnu vrijednost. Nijedan od ispitanika nije ispunio kriterije kategorije apsolutnog korigiranog QTc-intervalu ≥ 480 ms ili povećanja korigiranog QTc-intervalu od ≥ 30 ms od početne vrijednosti nakon bilo kojeg liječenja. Nijedno od odstupanja kod EKG-a nije se smatralo klinički značajnim ili prijavljeno kao štetan događaj od strane ispitivača (vidjeti dio 4.4).

Pored toga su prikupljeni serijski, trostruki EKG-ovi nakon jednokratnog i višekratnog doziranja kako bi se procijenio učinak pojedinačnog lijeka glasdegiba na korigirani QTc-interval u 70 bolesnika s uznapredovalim rakom (od 5 mg do 640 mg jedanput na dan). Na temelju analize izloženosti lijeku i odgovora na izloženost lijeku procijenjena prosječna promjena QTc-intervalu od početne vrijednosti bila je 5,30 ms (95 % CI: 4,40; 6,24 ms) pri srednjoj vrijednosti zabilježenog C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene preporučene doze glasdegiba od 100 mg jedanput na dan.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Primjena lijeka Daurismo u kombinaciji s niskom dozom citarabina ispitivana je u multicentričnom, randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze 2 (Ispitivanje 1) na ukupno 132 bolesnika, koje je

uključivalo 116 bolesnika s prethodno neliječenim *de novo* ili sekundarnim AML-om koji nisu bili podobni za primanje intenzivne kemoterapije što je bilo definirano ispunjavanjem barem jednog od sljedećih kriterija: a) dob ≥ 75 godina, b) teška srčana bolest, c) početni ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) funkcionalni status 2 ili d) početna vrijednost kreatinina u serumu $> 1,3$ mg/dl. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:1 kako bi primali lijek Daurismo (100 mg peroralno jedanput na dan) u kombinaciji s niskom dozom citarabina (20 mg supkutano dva puta na dan od 1. do 10. dana 28-dnevnog ciklusa) (n=78) ili samo nisku dozu citarabina (n=38) u 28-dnevnim ciklusima do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Bolesnici su bili stratificirani prilikom randomizacije prema prognostičkom čimbeniku rizika (dobar/srednji ili loš) na temelju citogenetike.

Početne demografske značajke i značajke bolesti navedene su u tablici 7. Dvije liječene skupine uglavnom su bile izjednačene s obzirom na početne demografske značajke i značajke bolesti. U obje skupine je 40 % bolesnika s AML-om imalo loš citogenetski rizik, dok je 60 % bolesnika imalo dobar/srednji citogenetski rizik.

Djelotvornost je ustanovljena prema poboljšanju u ukupnom preživljenju (ukupno preživljenje se definira od datuma randomizacije do smrti zbog bilo kojeg razloga) u skupini liječenoj lijekom Daurismo u kombinaciji s niskom dozom citarabina, u usporedbi s primjenom samo niske doze citarabina. Nakon medijana praćenja od približno 20 mjeseci s 81 % zabilježenih smrtnih slučajeva skupina liječena kombinacijom lijeka Daurismo s niskom dozom citarabina pokazala se superiornijom od skupine bolesnika s AML-om liječene samo niskom dozom citarabina (slika 1). Rezultati djelotvornosti prikazani su u tablici 8.

Tablica 7. Demografske značajke i značajke bolesti u bolesnika s AML-om na početku ispitivanja

Demografske značajke i značajke bolesti	Daurismo s niskom dozom citarabina (N=78)	Samo niska doza citarabina (N=38)
Demografski podaci		
Dob		
Medijan (minimum, maksimum) (godine)	77 (64; 92)	76 (58, 83)
≥ 75 godina N (%)	48 (62)	23 (61)
Spol, N (%)		
Muškarci	59 (76)	23 (61)
Žene	19 (24)	15 (39)
Rasa, N (%)		
pripadnik bijele rase	75 (96)	38 (100)
pripadnik crne rase ili Amerikanac afričkog podrijetla	1 (1)	0 (0)
osoba azijskog porijekla	2 (3)	0 (0)
Značajke bolesti		
Povijest bolesti, N (%)		
<i>De novo</i> AML	38 (49)	18 (47)
Sekundarni AML	40 (51)	20 (53)
Prije primjene hipometilirajućeg lijeka (decitabin ili azacitidin), N (%)	11 (14)	6 (16)
ECOG funkcionalni status^a, N (%)		
0 do 1	36 (46)	20 (53)
2	41 (53)	18 (47)
Status citogenetskog rizika, N (%)		
dobar/srednji	49 (63)	21 (55)
loš	29 (37)	17 (45)
Teška srčana bolest na početku ispitivanja, N (%)	52 (67)	20 (53)

Demografske značajke i značajke bolesti	Daurismo s niskom dozom citarabina (N=78)	Samo niska doza citarabina (N=38)
Početna vrijednost kreatinina u serumu > 1,3 mg/dL, N (%)	15 (19)	5 (13)

Kratice: AML=akutna mijeloična leukemija; ECOG funkcionalni status=funkcionalni status prema ECOG grupi (*Eastern Cooperative Oncology Group*); N=broj bolesnika.

^a Početni ECOG funkcionalni status nije prijavljen za jednog bolesnika u skupini liječenoj lijekom Daurismo u kombinaciji s niskom dozom citarabina.

Tablica 8. Rezultati djelotvornosti za AML dobiveni iz Ispitivanja 1

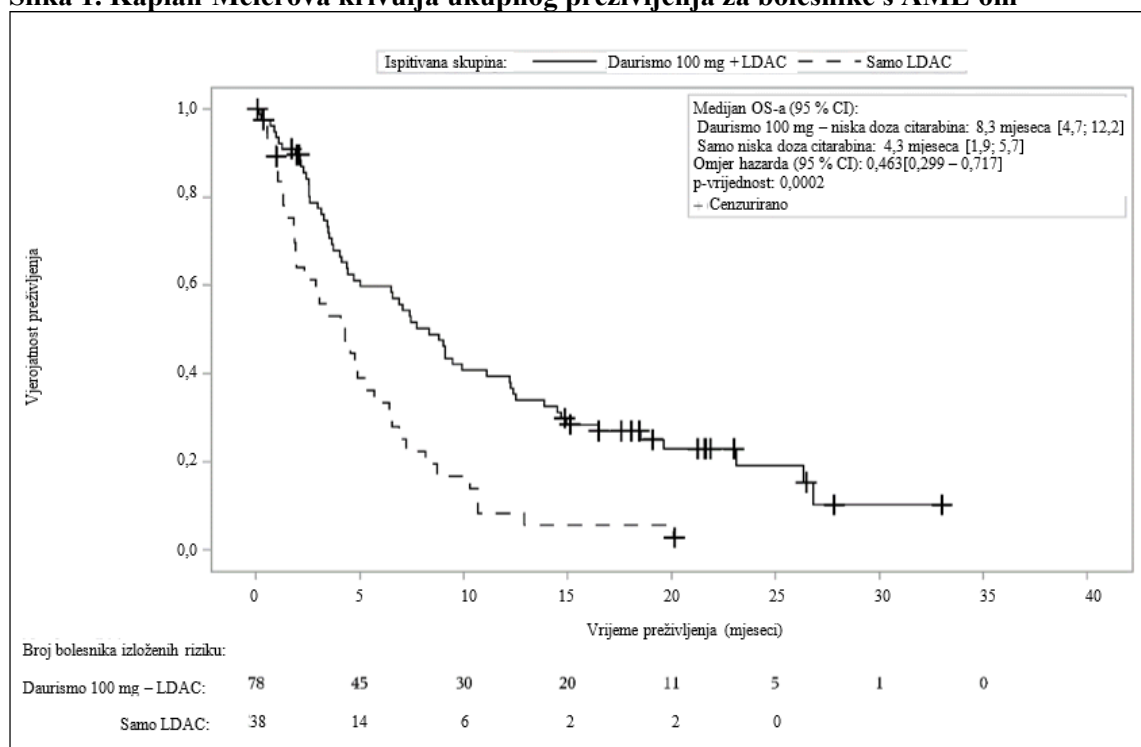
Mjera ishoda/ispitivana populacija	Daurismo s niskom dozom citarabina	Samo niska doza citarabina
OS u ispitivanoj populaciji s AML-om	N=78	N=38
Medijan preživljenja, mjeseci (95 % CI)	8,3 (4,7; 12,2)	4,3 (1,9; 5,7)
Omjer hazarda (95 % CI) ^a	0,463 (0,299; 0,717)	
p-vrijednost ^b	0,0002	
OS u ispitivanoj populaciji s <i>de novo</i> AML-om	N=38	N=18
Medijan preživljenja, mjeseci (95 % CI)	6,6 (3,7; 12,4)	4,3 (1,3; 10,7)
Omjer hazarda (95 % CI) ^a	0,670 (0,362; 1,239)	
p-vrijednost ^b	0,0991	
OS u ispitivanoj populaciji sa sekundarnim AML-om	N=40	N=20
Medijan preživljenja, mjeseci (95 % CI)	9,1 (4,4; 16,5)	4,1 (1,5; 6,4)
Omjer hazarda (95 % CI) ^a	0,287 (0,151; 0,548)	
p-vrijednost ^b	< 0,0001	
Skupina dobrog/srednjeg citogenetskog rizika	N=49	N=21
Medijan preživljenja, mjeseci (95 % CI)	11,1 (7,1; 14,9)	4,4 (1,8; 8,7)
Omjer hazarda (95 % CI) ^a	0,417 (0,233; 0,744)	
p-vrijednost ^b	0,0011	
Skupina lošeg citogenetskog rizika	N=29	N=17
Medijan preživljenja, mjeseci (95 % CI)	4,4 (3,4; 9,1)	3,1 (1,1; 6,4)
Omjer hazarda (95 % CI) ^a	0,528 (0,273; 1,022)	
p-vrijednost ^b	0,0269	

Kratice: AML=akutna mijeloična leukemija; CI=interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); N=broj bolesnika; OS=ukupno preživljenje (engl. *overall survival*).

^a Omjer hazarda (lijek Daurismo u kombinaciji s niskom dozom citarabina/samo niska doza citarabina) na temelju Coxovog modela proporcionalnih hazarda sa stratifikacijom prema prognostičkim stratama.

^b Jednostrana p-vrijednost stratificiranog log-rang testa temeljenog na citogenetskom riziku.

Slika 1. Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja za bolesnike s AML-om



Kratice: CI=interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); LDAC=niska doza citarabina (engl. *low-dose cytarabine*); OS=ukupno preživljenje (engl. *overall survival*).

Poboljšanje u OS-u bilo je dosljedno u svim podskupinama unaprijed definiranim prema citogenetskom riziku.

Na temelju odgovora koji je prijavio ispitivač brojčano veća stopa potpunog odgovora (definirano kao apsolutni broj neutrofila $\geq 1000/\mu\text{l}$, broj trombocita $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$, $< 5\%$ blasta koštane srži, bolest neovisna o transfuziji i bez ekstramedularne bolesti) postignuta je za bolesnike s AML-om u skupini liječenoj lijekom Daurismo u kombinaciji s niskom dozom citarabina (17,9 % [95 % CI: 9,4 %, 26,5 %]) u odnosu na skupinu liječenu samo niskom dozom citarabina (2,6 % [95 % CI: 0,0 %, 7,7 %]).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Daurismo u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju AML-a (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon jednokratne doze glasdegiba od 100 mg, vršna koncentracija u plazmi brzo se postiže s medijanom T_{max} od 2 sata. Nakon ponavljane doze od 100 mg jedanput na dan do postizanja stanja dinamičke ravnoteže, medijan T_{max} glasdegiba kretao se u rasponu od približno 1,3 sata do 1,8 sati.

Učinak hrane

Nakon peroralne primjene tableta glasdegiba srednja vrijednost apsolutne bioraspodivnosti iznosi 77,1 % u usporedbi s intravenskom primjenom. Primjena glasdegiba s obrokom s visokim udjelom masti i kalorija dovela je do 16 % niže izloženosti (AUC_{inf}) u usporedbi s primjenom nakon noćnog posta. Utjecaj hrane na farmakokinetiku glasdegiba ne smatra se klinički značajnim. Glasdegib se može primjenjivati s hranom ili bez nje.

Nakon doziranja glasdegiba od 100 mg jedanput na dan, srednja vrijednost (koeficijent varijacije (engl. *coefficient of variation*, CV), % CV) glasdegiba C_{max} iznosila je 1252 ng/ml (44 %), dok je AUC_{tau} iznosio 17 210 ng•hr/ml (54 %) u bolesnika koji su bolovali od raka.

Distribucija

91 % glasdegiba je vezano za proteine ljudske plazme *in vitro*. Srednja vrijednost (% CV) prividnog volumena distribucije (Vz/F) iznosila je 188 (20) l nakon primjene jednokratne doze od 100 mg glasdegiba u bolesnika s hematološkim malignim bolestima.

Biotransformacija

Primarni metabolički putevi glasdegiba obuhvaćali su N-demetilaciju, glukuronidaciju, oksidaciju i dehidrogenaciju. U plazmi je N-dezmetil metabolit glasdegiba činio 7,9 %, a N-glukuronid metabolit glasdegiba 7,2 % cirkulirajuće radioaktivnosti. Drugi metaboliti u plazmi pojedinačno su činili < 5 % cirkulirajuće radioaktivnosti.

In vitro ispitivanja interakcija

In vitro inhibicija i indukcija CYP enzima

In vitro ispitivanja pokazala su da kod klinički značajnih koncentracija glasdegib ne inhibira enzime: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4/5. *In vitro* ispitivanja pokazala su da kod klinički značajnih koncentracija glasdegib ne inducira enzime CYP1A2, CYP2B6 ili CYP3A4.

In vitro ispitivanja inhibicije uridin-difosfat-glukuronoziltransferaze

In vitro ispitivanja pokazala su da kod klinički značajnih koncentracija glasdegib ne inhibira enzime uridin difosfat glukuronoziltransferaze (engl. *uridine-diphosphate glucuronosyltransferase*, UGT): (UGT)1A4, UGT1A6, UGT2B7 i UGT2B15. Glasdegib može imati potencijal za inhibiciju UGT1A1, a moguće i UGT1A9, ali se ne očekuju klinički značajne interakcije s drugim lijekovima.

In vitro ispitivanja inhibicije prijenosnika organskog aniona i kationa

In vitro ispitivanja pokazala su da glasdegib nije inhibitor polipeptida koji prenosi organski anion (OATP)1B1, OATP1B3, prijenosnika organskog aniona (OAT)1, OAT3, prijenosnika organskog kationa (OCT)2 kod klinički značajnih koncentracija.

Eliminacija

Srednja vrijednost (\pm SD) poluvijeka glasdegiba u plazmi iznosila je $17,4 \pm 3,7$ sati nakon primjene jednokratne doze od 100 mg glasdegiba u bolesnika. Geometrijska srednja vrijednost peroralnog klirensa nakon višekratnog doziranja iznosila je 6,45 l/h. Nakon peroralne primjene 100 mg radioaktivno obilježene doze glasdegiba u zdravih dobrovoljaca, srednja vrijednost radioaktivnosti izmjerene u urinu iznosila je 48,9 % dozirane radioaktivnosti, a u stolici 41,7 %. Ukupna srednja vrijednost masene bilance dozirane radioaktivnosti u izlučevinama iznosila je 90,6 %. Nepromijenjeni glasdegib bio je glavni oblik u ljudskoj plazmi i činio 69,4 % ukupnog materijala povezanog s lijekom. Nepromijenjeni glasdegib nađen u urinu činio je 17,2 %, a u stolici 19,5 % doze.

Linearnost/nelinearnost

Sistemska izloženost glasdegibu u stanju dinamičke ravnoteže (C_{max} i AUC_{tau}) povećavala se razmjerno dozi za raspon doziranja od 5 mg do 600 mg jedanput na dan.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Podaci dobiveni iz posebnog farmakokinetičkog ispitivanja pokazali su da su izloženosti ukupnom glasdegibu u plazmi (AUC_{inf} i C_{max}) bile slične među ispitanicima s normalnom funkcijom jetre i

ispitanicima s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B), dok je u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) geometrijska srednja vrijednost AUC_{inf} bila 24 % niža, a za C_{max} 42 % niža nego u skupini s normalnom funkcijom jetre. Izloženost nevezanom glasdegibu (AUC_{inf} za nevezani lijek) povećala se za 18 % u ispitanika s umjerenim, a 16 % u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije jetre, u odnosu na ispitanike s normalnom funkcijom jetre. Vršna izloženost nevezanom glasdegibu (C_{max} za nevezani lijek) povećala se za 1 % kod umjerenog oštećenja funkcije jetre, a smanjila za 11 % kod teškog oštećenja funkcije jetre, u odnosu na ispitanike s normalnom funkcijom jetre. Te promjene se ne smatraju klinički značajnim.

Oštećenje funkcije bubrega

Podaci dobiveni iz posebnog farmakokinetičkog ispitivanja u ispitanika s različitim stupnjevima oštećenja funkcije bubrega pokazuju da se izloženost ukupnom glasdegibu (AUC_{inf}) povećala za 105 % kod umjerenog oštećenja funkcije bubrega ($30 \text{ ml/min} \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min}$), a za 102 % kod teškog ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min}$) oštećenja funkcije bubrega, u odnosu na ispitanike s normalnom ($\text{eGFR} \geq 90 \text{ ml/min}$) funkcijom bubrega. Vršna izloženost glasdegibu (C_{max}) povećala se za 37 % u ispitanika s umjerenim, a za 20 % u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, u odnosu na ispitanike s normalnom funkcijom bubrega. Te promjene se ne smatraju klinički značajnim.

Starije osobe

Od ukupnog broja bolesnika koji su bili raspodijeljeni u skupinu liječenu lijekom Daurismo u kombinaciji s niskom dozom citarabina ($n=88$; Ispitivanje 1), 97,7 % je imalo 65 ili više godina, a 60,2 % je imalo 75 ili više godina. Ispitivanje 1 nije uključilo dovoljan broj bolesnika mlađih od 65 godina kako bi ustanovilo razlike u nuspojavama koje su prijavljivali bolesnici stariji od 65 godina.

Dob, rasa, spol i tjelesna težina

Postoje ograničeni podaci u bolesnika mlađih od 65 godina. Analize populacijske farmakokinetike u odraslih bolesnika ($n=269$) pokazuju da nema klinički značajnih učinaka dobi, spola, rase i tjelesne težine na farmakokinetiku glasdegiba.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nalazi primarnog ciljnog organa nakon ponovljene peroralne primjene glasdegiba u štakora u trajanju do 26 tjedana i u pasa u trajanju do 39 tjedana obuhvatili su bubreg (degeneracija/nekroza) u štakora i pasa, jetru (nekroza/upala) samo u pasa te testis (degeneracija), rast sjekutića (nekroza/slomljen), rast kosti (djelomično do potpuno zatvaranje epifize) i periferni živac (degeneracija aksona) samo u štakora. U obje vrste zabilježena su dodatna klinička opažanja alopecije, gubitka tjelesne težine i tremora/trzanja mišića koja su poznati učinci skupine inhibitora SMO-a. Navedene systemske toksičnosti bile su uglavnom ovisne o dozi i opažene pri izloženostima koje su bile od približno $< 0,03$ do 8 puta veće od klinički značajne izloženosti na temelju nekliničke i kliničke usporedbe opaženog AUC-a za nevezani lijek kod preporučene kliničke doze od 100 mg jedanput na dan.

Potpuna reverzibilnost toksičnosti za bubreg (degeneracija/nekroza), periferni živac (degeneracija aksona), seminiferne tubule (testikularna degeneracija) i kliničkih opažanja tremora/trzanja mišića pokazala se nakon oporavka u trajanju do 16 tjedana, dok je u jetri ostvaren djelomičan oporavak (nekroza/upala). Nije opažen oporavak kod alopecije, učinaka na kosti i zubi te testikularne hipospermatogeneze. Pored toga utvrđeno je produljenje QTc-intervalu u telemetrijski praćenih pasa kod izlaganja C_{max} za nevezani lijek koja su bila približno 4 puta veća od opaženog izlaganja C_{max} za nevezani lijek kod preporučene kliničke doze od 100 mg primijenjene jedanput na dan.

Glasdegib nije bio mutagen u *in vitro* testu bakterijske reverzne mutacije (Ames) i nije bio klastogen u *in vitro* testu aberacije kromosoma u ljudskim limfocitima. Glasdegib nije bio klastogen niti aneugen u mikronukleus testu na štakorima.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti glasdegiba.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze na štakorima zabilježeni nalazi za muški reproduktivni trakt uključivali su štetne testikularne promjene kod primjene glasdegiba u dozama od $\geq 50 \text{ mg/kg/dan}$

i obuhvaćale minimalnu do tešku hipospermatogenezu koja se očitovala djelomičnim do potpunim gubitkom spermatogonija, spermatoocita i spermatoocida te testikularnom degeneracijom. Nije došlo do oporavka kod hipospermatogeneze, ali je došlo do oporavka kod testikularne degeneracije. Utvrđeno je da doza pri kojoj su opaženi štetni testikularni učinci u mužjaka štakora iznosi 50 mg/kg/dan uz odgovarajuće sistemske izloženosti koje su približno 8 puta veće od onih povezanih sa zabilježenom izloženosti u ljudi pri dozi od 100 mg uz doziranje jedanput na dan (na temelju AUC-a za nevezani lijek u odgovarajućim vrstama). Granica sigurnosti za NOAEL (razinu izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci)(10 mg/kg/dan) iznosi 0,6, dakle niža je od klinički značajne izloženosti.

U ispitivanjima embriofetalne razvojne toksičnosti provedenim na štakorima i kunićima pokazalo se da je glasdegib jako toksičan za konceptus što dokazuju potpuna resorpcija i/ili abortus plodova te teratogeni učinci pri nižim razinama doze. Teratogeni učinci uključivali su kraniofacijalne malformacije, malformirane udove, šape/prste, trup i rep, dilatacije mozga, malpoziciju/malformaciju očiju, deformiranu glavu, mali jezik, nepostojanje nepca, zuba i unutarnjih organa, dijafragmalnu herniju, edem, trajni truncus arteriosus, srčane greške, nepostojanje pluća, nepostojanje dušnika, deformiranost rebara i kralješnice te malformaciju ili nepostojanje struktura apendikularnog kostura (osobito duge kosti). Opažene su teške razvojne malformacije pri nižim sistemskim izloženostima majke od odgovarajuće ljudske izloženosti pri preporučenoj dozi od 100 mg primijenjenoj jedanput na dan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

natrijev škroboglikolat
mikrokristalična celuloza (E460(i))
kalcijev hidrogenfosfat (bezvodni) (E341ii)
magnezijev stearat (E470b)

Film ovojnica

laktoza hidrat
hipromeloza (E464)
titanijev dioksid (E171)
makrogol (E1521)
triacetin (E1518)
žuti željezov oksid (E172)
crveni željezov oksid (E172) (samo tablete od 100 mg)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister od PVC-a (polivinilklorid) zapečaćen aluminijskom folijom koji sadrži 10 filmom obloženih

tableta ili bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim zatvaračem koja sadrži 30 ili 60 filmom obloženih tableta.

Daurismo 25 mg filmom obložene tablete

Jedna kutija sadrži 60 filmom obloženih tableta u 6 blistera.

Jedna kutija sadrži 60 filmom obloženih tableta u HDPE bočici.

Daurismo 100 mg filmom obložene tablete

Jedna kutija sadrži 30 filmom obloženih tableta u 3 blistera.

Jedna kutija sadrži 30 filmom obloženih tableta u HDPE bočici.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Daurismo 25 mg filmom obložene tablete
EU/1/20/1451/001
EU/1/20/1451/002

Daurismo 100 mg filmom obložene tablete
EU/1/20/1451/003
EU/1/20/1451/004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26 lipnja 2020

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Nositelj odobrenja osigurat će da u svakoj državi članici gdje je lijek Daurismo na tržištu, svi muškarci dobiju karticu za bolesnika od nadležnog liječnika propisivača.

Kartica za bolesnika, mora sadržavati sljedeće informacije:

- Glasdegib može biti prisutan u spermi, pa predstavlja potencijalni rizik za reproduktivnu i razvojnu toksičnost
- Potrebno je koristiti učinkovitu kontracepciju (prezervativ sa spermicidom ako je moguće), čak i nakon vazektomije, te još najmanje 30 dana nakon uzimanja posljednje doze, a zbog potencijalnog rizika izlaganja bolesnikove partnerice glasdegibu putem bolesnikove sperme

- Važno je informirati zdravstvenog radnika čim se pojavi sumnja na trudnoću bolesnice ili partnerice bolesnika
- Podsjetnik da se ne donira sperma, tijekom uzimanja Daurisma i još 30 dana nakon zadnje doze
- Preporučuje se potražiti savjet o učinkovitim metodama očuvanja plodnosti u muškaraca prije početka liječenja glasdegibom.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA – TABLETE OD 25 MG

1. NAZIV LIJEKA

Daurismo 25 mg filmom obložene tablete
glasdegib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 25 mg glasdegiba u obliku glasdegibmaleata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu (za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1451/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Daurismo 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICE NA BOČICAMA – TABLETE OD 25 MG

1. NAZIV LIJEKA

Daurismo 25 mg filmom obložene tablete
glasdegib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 25 mg glasdegiba u obliku glasdegibmaleata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu (za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1451/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Daurismo 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI – TABLETE OD 25 MG

1. NAZIV LIJEKA

Daurismo 25 mg tablete
glasdegib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG (logo nositelja odobrenja)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA – TABLETE OD 100 MG

1. NAZIV LIJEKA

Daurismo 100 mg filmom obložene tablete
glasdegib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 100 mg glasdegiba u obliku glasdegibmaleata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu (za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1451/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Daurismo 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOČICI – TABLETE OD 100 MG

1. NAZIV LIJEKA

Daurismo 100 mg filmom obložene tablete
glasdegib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 100 mg glasdegiba u obliku glasdegibmaleat.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu (za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1451/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Daurismo 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI – TABLETE OD 100 MG

1. NAZIV LIJEKA

Daurismo 100 mg tablete
glasdegib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG (logo nositelja odobrenja)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Daurismo 25 mg filmom obložene tablete Daurismo 100 mg filmom obložene tablete glasdegib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Daurismo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Daurismo
3. Kako uzimati Daurismo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Daurismo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Daurismo i za što se koristi

Daurismo je namijenjen za liječenje raka, a sadrži djelatnu tvar glasdegib.

Daurismo se zajedno s citarabinom (drugim lijekom protiv raka) primjenjuje za liječenje odraslih osoba kojima je novodijagnosticiran rak krvi koji se naziva akutna mijeloična leukemija (AML).

Kako Daurismo djeluje

Kod AML-a stanice raka koje se nazivaju matične stanice neprestano stvaraju nove stanice raka leukemije. Daurismo djeluje na način da blokira ključni proces u tim matičnim stanicama koji se naziva *Hedgehog* (Hh) put. Time smanjuje njihovu sposobnost stvaranja novih stanica raka. Blokiranjem Hh puta Daurismo ujedno može učiniti stanice raka osjetljivijim na citarabin (drugi lijek protiv raka) koji se koristi za liječenje AML-a. Primjena lijeka Daurismo u kombinaciji s lijekom citarabinom može produljiti mogući životni vijek bolesnika smanjenjem rasta raka i vjerojatno povećanjem smrti stanica raka.

Ako imate bilo kakva pitanja o djelovanju lijeka Daurismo ili o razlogu zašto Vam je ovaj lijek propisan, obratite se svom liječniku.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Daurismo

Nemojte uzimati Daurismo

- ako ste alergični na glasdegib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Daurismo

- ako Vi ili Vaša partnerica možete zatrudnjeti (vidjeti dio „Trudnoća, dojenje i plodnost“),
- ako ste ikad imali produljenje QT-intervalu (promjena u električnoj aktivnosti srca koja može uzrokovati ozbiljne nepravilne srčane ritmove) ili ako znate da ste izloženi riziku od pojave navedenog stanja,
- ako uzimate druge lijekove za koje Vam je rečeno da mogu produljiti QT-interval,
- ako krvne pretrage pokažu da imate odstupanja u razinama elektrolita (npr. kalcija, magnezija, kalija),
- ako imate problema s bubrezima,
- ako imate grčeve ili slabost u mišićima u povijesti bolesti.

Tijekom uzimanja ovog lijeka odmah obavijestite svog liječnika

- ako Vas bole mišići odnosno dobijete neobjašnjive grčeve ili slabost u mišićima tijekom liječenja lijekom Daurismo. Liječnik će možda morati promijeniti Vašu dozu lijeka odnosno privremeno ili trajno prekinuti liječenje.

Djeca i adolescenti

Daurismo se ne smije primjenjivati u bolesnika mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Daurismo

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje lijekove koji su pribavljeni bez recepta i biljne lijekove. Naime to je važno jer Daurismo može utjecati na način djelovanja nekih lijekova. Neki drugi lijekovi mogu utjecati na način djelovanja lijeka Daurismo.

Sljedeći lijekovi osobito mogu povećati rizik od nuspojava kada se primjenjuju u kombinaciji s lijekom Daurismo:

- boceprevir – lijek koji se koristi za liječenje hepatitisa C,
- kobicistat, ritonavir, telaprevir – lijekovi koji se koriste za liječenje infekcije HIV-om.
- itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol – lijekovi koji se koriste za liječenje gljivičnih infekcija.
- troleandomicin – lijek koji se koristi za liječenje bakterijskih infekcija,
- konivaptan – lijek koji se koristi za regulaciju poremećaja ravnoteže vode i soli.
- amiodarone, dizopiramide, dofetilid, ibutilid, sotalol, kinidin – lijekovi koji se koriste za liječenje srčanih problema.
- droperidol, haloperidol, pimozid – lijekovi koji se primjenjuju za liječenje psihotičnih poremećaja.
- moksifloksacin – lijek koji se koristi za liječenje određene vrste bakterijskih infekcija.
- metadon – lijek koji se koristi za liječenje bolova i ovisnosti o opioidima.

Sljedeći lijekovi mogu smanjiti učinkovitost lijeka Daurismo:

- karbamazepin, fenitoin, antiepileptici – lijekovi koji se koriste za liječenje napadaja,
- rifampicin – lijek koji se koristi za liječenje tuberkuloze,
- gospina trava (*Hypericum perforatum*) – biljni lijek koji se koristi za liječenje blage depresije i tjeskobe,
- enzalutamid – lijek koji se koristi za liječenje raka prostate,
- mitotan – lijek koji se koristi za liječenje raka nadbubrežne žlijezde,
- bosentan – lijek koji se koristi za liječenje visokog krvnog tlaka,
- efavirenz, etravirin – lijekovi koji se koriste za liječenje infekcije HIV-om,
- modafinil – lijek koji se koristi za liječenje poremećaja spavanja,
- nafcilin - lijek koji se koristi za liječenje određenih vrsta bakterijskih infekcija.

Daurismo s hranom i pićem

Nemojte piti sok od grejpfruta ili jesti grejpfrut tijekom liječenja lijekom Daurismo jer može promijeniti količinu lijeka Daurismo u Vašem tijelu.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Trudnoća

Ne smijete zatrudnjeti tijekom uzimanja lijeka Daurismo i ne smijete ga uzimati ako ste trudni. Daurismo može uzrokovati teške urođene mane kod djece ili dovesti do smrti nerođenog djeteta.

Liječnik će Vam dati više informacija o učincima lijeka Daurismo na nerođeno dijete i podvrgnuti Vas testu na trudnoću prije nego počnete uzimati lijek.

Odmah se obratite svom liječniku ako Vi ili Vaša partnerica zatrudnite ili sumnjate na trudnoću tijekom liječenja i tijekom 30 dana nakon primjene zadnje doze lijeka Daurismo. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Kontracepcija u žena i muškaraca

Žene

Morate uvijek koristiti učinkovitu zaštitu od trudnoće (kontracepciju) tijekom liječenja lijekom Daurismo i još tijekom najmanje 30 dana nakon primjene zadnje doze lijeka Daurismo. Razgovarajte sa svojim liječnikom o metodama kontracepcije koje su primjerene za Vas i Vašeg partnera.

Muškarci

Muškarci moraju uvijek koristiti učinkovitu kontracepciju, uključujući prezervative (ako je moguće sa spermicidom), čak i ako ste imali vazektomiju, tijekom liječenja lijekom Daurismo i još tijekom najmanje 30 dana nakon zadnje doze lijeka Daurismo.

Ne smijete nikako donirati spermu tijekom liječenja lijekom Daurismo i još najmanje 30 dana nakon uzimanja Vaše zadnje doze lijeka.

Dojenje

Ne smijete dojiti tijekom liječenja lijekom Daurismo ili tjedan dana nakon primjene zadnje doze lijeka Daurismo. Nije poznato prolazi li lijek Daurismo u majčino mlijeko i može li na taj način naškoditi Vašem djetetu.

Plodnost

Daurismo može utjecati na mušku i žensku plodnost. Razgovarajte sa svojim liječnikom o očuvanju plodnosti prije nego uzmete Daurismo.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako ste umorni ili dobijete grčeve u mišićima, bol ili mučninu tijekom liječenja lijekom Daurismo, budite posebno oprezni kada upravljate vozilima i strojevima.

Daurismo sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (manje od 23 mg) natrija po tableti, tj. lijek Daurismo sadrži zanemarive količine natrija.

Daurismo sadrži laktozu

Ovaj lijek sadrži laktozu (nalazi se u mlijeku ili mliječnim proizvodima).

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se svom liječniku prije nego uzmete ovaj lijek.

3. Kako uzimati Daurismo

Uzmite Daurismo jedanput na dan približno u isto vrijeme svaki dan. Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je jedna tableta od 100 mg koja se uzima kroz usta jedanput na dan sa ili bez hrane.

Ako dobijete određene nuspojave tijekom liječenja lijekom Daurismo (vidjeti dio 4, „Moguće nuspojave“), liječnik će možda smanjiti Vašu dozu odnosno privremeno ili trajno prekinuti liječenje.

Ako povratite nakon uzimanja lijeka Daurismo

Ako povratite nakon uzimanja doze lijeka Daurismo, ne uzimajte dodatnu dozu, samo uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Ako uzmete više lijeka Daurismo nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete previše tableta, odmah o tome obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Možda će Vam biti potrebna hitna medicinska pomoć.

Ako ste zaboravili uzeti Daurismo

Ako zaboravite uzeti tabletu, uzmite je čim se sjetite, osim u slučaju da je prošlo više od 10 sati od predviđenog vremena za uzimanje doze, jer onda morate preskočiti dozu. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Daurismo

Nemojte prestati uzimati Daurismo, osim ako Vam to nije savjetovao liječnik.

Važno je da uzimate Daurismo svaki dan, dok god Vam ga liječnik propisuje. Ako ne možete uzimati lijek kako Vam je liječnik propisao ili mislite da Vam lijek više ne treba, odmah se obratite svom liječniku.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Daurismo može uzrokovati teške urođene mane. Može ujedno dovesti do smrti djeteta prije rođenja ili ubrzo nakon rođenja. Ne smijete zatrudnjeti tijekom liječenja ovim lijekom (vidjeti dio 2 „Što morate znati prije nego počnete uzimati Daurismo“).

Ostale nuspojave koje se javljaju kod primjene lijeka Daurismo u kombinaciji s citarabinom uključuju:

Vrlo česte nuspojave: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- niska razina hemoglobina
- krvarenje
- vrućica
- mučnina
- gubitak apetita
- bol u mišićima
- osjećaj umora
- smanjen broj trombocita u krvi
- proljev
- upala pluća
- promjena okusa
- znojenje ruku ili nogu
- zatvor
- bol u abdomenu (trbuhu)
- osip
- osjećaj nedostatka zraka

- povraćanje
- gubitak tjelesne težine
- smanjen broj bijelih krvnih stanica
- smanjen broj jedne vrste bijelih krvnih stanica (neutrofila)
- bol u zglobovima
- gubitak kose

Česte nuspojave: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- promjene električne aktivnosti srca
- srčane palpitacije (osjećaj lupanja srca)
- infekcija krvi
- osjećaj pečenja tijekom mokrenja i često i nagla potreba za mokrenjem (može biti simptom upale mokraćnih puteva)
- nadraženost usne šupljine

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Daurismo

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i foliji blistera ili bočici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ovaj lijek ne smijete upotrijebiti ako primijetite da je pakiranje oštećeno ili su vidljivi znakovi neovlaštenog otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Daurismo sadrži

- Djelatna tvar je glasdegib.
Daurismo 25 mg filmom obložene tablete: jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg glasdegiba u obliku glasdegibmaleata.
Daurismo 100 mg filmom obložene tablete: jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg glasdegiba u obliku glasdegibmaleata.
- Drugi sastojci su:
Jezgra tablete: natrijev škroboglikolat, mikrokristalična celuloza, bezvodni kalcijev hidrogenfosfat i magnezijev stearat. Vidjeti dio 2, „Daurismo sadrži natrij“.
Film ovojnice: laktoza hidrat, hipromeloza, titanijev dioksid, makrogol, triacetin, žuti željezov oksid i crveni željezov oksid (samo tablete od 100 mg). Vidjeti dio 2, „Daurismo sadrži laktozu“.

Kako Daurismo izgleda i sadržaj pakiranja

Daurismo 25 mg filmom obložene tablete

- Okrugle, žute filmom obložene tablete s utisnutom oznakom „Pfizer“ na jednoj strani i „GLS 25“ na drugoj strani.
- Dostupne su u blisterima od 10 tableta. Jedno pakiranje sadrži 60 tableta u 6 blistera ili u jednoj plastičnoj bočici.

Daurismo 100 mg filmom obložene tablete

- Okrugle, bljedonarančaste filmom obložene tablete s utisnutom oznakom „Pfizer“ na jednoj strani i „GLS 100“ na drugoj strani.
- Dostupne su u blisterima od 10 tableta. Jedno pakiranje sadrži 30 tableta u 3 blistera ili u jednoj plastičnoj bočici.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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 A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.