

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Daurismo 25 mg tabletki powlekane
Daurismo 100 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Daurismo 25 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera maleinian giasdegibu w ilości odpowiadającej 25 mg giasdegibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 1,3 mg laktozy jednowodnej.

Daurismo 100 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera maleinian giasdegibu w ilości odpowiadającej 100 mg giasdegibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 5,0 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Daurismo 25 mg tabletki powlekane

Okrągła, żółta tabletki powlekana o średnicy 7 mm z wytłoczonym napisem „Pfizer” po jednej stronie i „GLS 25” po drugiej stronie.

Daurismo 100 mg tabletki powlekane

Okrągła, jasnopomarańczowa tabletki powlekana o średnicy 11 mm z wytłoczonym napisem „Pfizer” po jednej stronie i „GLS 100” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Daurismo w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (AML, ang. acute myeloid leukaemia) występującą *de novo* lub wtórną, których nie można poddać standardowej chemioterapii indukującej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Daurismo powinien być przepisywany wyłącznie przez lub pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 100 mg glasdegibu raz na dobę w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce (patrz punkt 5.1). Stosowanie glasdegibu należy kontynuować, dopóki pacjent odnosi korzyść kliniczną.

Opóźnienie lub pominięcie dawki glasdegibu

W przypadku wymiotowania dawki nie należy podawać dawki zastępczej; pacjenci powinni odczekać i przyjąć kolejną zaplanowaną dawkę. Jeśli pacjent pominie dawkę lub nie przyjmie jej o zwykłej porze, powinien ją przyjąć, gdy tylko sobie o tym przypomni, chyba że upłynęło więcej niż 10 godzin od zaplanowanego czasu jej przyjęcia — wówczas nie należy przyjmować pominiętej dawki. Pacjenci nie powinni przyjmować dwóch dawek jednocześnie w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Modyfikacje dawki

W zależności od bezpieczeństwa i tolerancji leczenia u danego pacjenta może zaistnieć konieczność modyfikacji dawki. Jeśli konieczne jest zmniejszenie dawki, dawkę glasdegibu należy zmniejszyć do 50 mg przyjmowanych doustnie raz na dobę.

Wytyczne dotyczące modyfikacji dawki i postępowania w przypadku określonych działań niepożądanych podano w tabelach 1, 2, 3 i 4.

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej w oparciu o wiek, rasę, płeć i masę ciała pacjenta (patrz punkt 5.2).

Ocena i monitorowanie nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych i odstępu QT

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Daurismo i co najmniej raz w tygodniu przez pierwszy miesiąc leczenia u pacjentów należy wykonywać badania: pełnej morfologii krwi, stężenia elektrolitów oraz oceniające czynność nerek i wątroby. Oznaczanie elektrolitów oraz badania oceniające czynność nerek należy wykonywać raz w miesiącu przez cały okres leczenia. Badanie aktywności kinazy kreatynowej (CK, ang. creatine kinase) w surowicy należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia produktem Daurismo, a następnie należy je powtarzać zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (np. jeśli zgłaszane są przedmiotowe i podmiotowe objawy mięśniowe).

Elektrokardiografię (EKG) należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia produktem Daurismo, mniej więcej tydzień po jego rozpoczęciu, a następnie raz w miesiącu przez kolejne dwa miesiące — w celu monitorowania, czy u pacjenta nie występuje wydłużenie odstępu QT skorygowane o częstość akcji serca (QTc). Jeśli pojawią się nieprawidłowości, badanie EKG należy powtórzyć. U niektórych pacjentów może zaistnieć konieczność częstszego lub ciągłego monitorowania zapisu EKG (patrz punkt 4.4). W razie nieprawidłowości należy niezwłocznie podjąć interwencję medyczną.

Tabela 1. Modyfikacja dawki i postępowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych — wydłużenie odstępu QT [wydłużenie skorygowanego odstępu QT na co najmniej 2 oddzielnych elektrokardiogramach (zapisach EKG)]

Działanie niepożądane: wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG	Modyfikacji dawki i zalecenia dotyczące postępowania
Skorygowany odstęp QT od 480 ms do 500 ms	<p>Oznaczyć poziom elektrolitów i wdrożyć suplementację zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.</p> <p>Przeanalizować i zmodyfikować dawkę jednocześnie stosowanych produktów leczniczych mogących wydłużać odstęp QT (patrz punkt 4.5).</p> <p>Wykonywać badanie EKG co najmniej raz w tygodniu przez 2 tygodnie po powrocie odstępu QT do wartości mniejszej niż lub równej 480 ms.</p>
Skorygowany odstęp QT dłuższy niż 500 ms	<p>Oznaczyć poziom elektrolitów i wdrożyć suplementację zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.</p> <p>Przeanalizować i zmodyfikować dawkę jednocześnie stosowanych produktów leczniczych mogących wydłużać odstęp QT (patrz punkt 4.5).</p> <p>Przerwać leczenie produktem Daurismo.</p> <p>Wznowić stosowanie produktu Daurismo w dawce zmniejszonej do 50 mg raz na dobę, gdy skorygowany odstęp QT powróci do wartości początkowej z dopuszczalnym odchyleniem 30 ms albo do wartości mniejszej lub równej 480 ms.</p> <p>Wykonywać badanie EKG co najmniej raz w tygodniu przez 2 tygodnie po zaniku wydłużenia odstępu QT.</p> <p>Rozważyć ponowne zwiększenie dawki produktu Daurismo do 100 mg na dobę, jeśli stwierdzono inną etiologię wydłużenia odstępu QT.</p>
Wydłużenie skorygowanego odstępu QT i zagrażająca życiu arytmia	Przerwać na stałe leczenie produktem Daurismo.

Tabela 2. Modyfikacja dawki i postępowanie w przypadku zwiększenia aktywności kinazy kreatynowej (CK) i wystąpienia zdarzeń niepożądanych dotyczących mięśni

Działanie niepożądane: stopień zwiększenia aktywności CK	Modyfikacja dawki i zalecenia dotyczące postępowania
Stopień 1 [zwiększenie aktywności CK > GGN – 2,5 × GGN]	<p>Kontynuować podawanie tej samej dawki produktu Daurismo i kontrolować aktywność CK raz na tydzień aż do powrotu do wartości początkowej, a następnie raz na miesiąc. Monitorować objawy mięśniowe pod kątem zmian do powrotu do stanu wyjściowego.</p> <p>Regularnie kontrolować czynność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy) i zapewnić odpowiednie nawodnienie pacjenta.</p>
Stopień 2 bez zaburzeń czynności nerek (Cr w surowicy ≤ GGN) [zwiększenie aktywności CK > 2,5 × GGN – 5 × GGN]	<p>Przerwać podawanie produktu Daurismo i monitorować aktywność CK raz na tydzień do powrotu do wartości początkowej.</p> <p>Monitorować objawy mięśniowe pod kątem zmian do powrotu do stanu wyjściowego. Po powrocie do stanu wyjściowego wznowić podawanie tej samej dawki produktu Daurismo, a następnie oznaczać CK raz na miesiąc.</p> <p>Regularnie kontrolować czynność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy) i zapewnić odpowiednie nawodnienie pacjenta.</p> <p>Jeśli objawy nawrócą, przerwać podawanie produktu Daurismo do powrotu do stanu wyjściowego. Wznović stosowanie produktu Daurismo w dawce 50 mg raz na dobę i przestrzegać tych samych zaleceń dotyczących monitorowania. Jeśli objawy się utrzymują, rozważyć zakończenie podawania produktu Daurismo.</p>
Stopień 3 lub 4 bez zaburzeń czynności nerek (Cr w surowicy ≤ GGN) [Stopień 3 (zwiększenie aktywności CK > 5 × GGN – 10 × GGN)] [Stopień 4 (zwiększenie aktywności CK > 10 × GGN)]	<p>Przerwać podawanie produktu Daurismo i monitorować aktywność CK raz na tydzień do powrotu do wartości początkowej. Monitorować objawy mięśniowe pod kątem zmian do powrotu do stanu wyjściowego.</p> <p>Regularnie kontrolować czynność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy) i zapewnić odpowiednie nawodnienie pacjenta.</p> <p>Jeśli czynność nerek nie jest zaburzona a aktywność CK powróci do stanu wyjściowego, rozważyć wznowienie leczenia produktem Daurismo w dawce 50 mg raz na dobę. Aktywność CK należy oznaczać raz na tydzień przez 2 miesiące od wznowienia leczenia produktem Daurismo, a następnie raz na miesiąc.</p>
Stopień 2, 3 lub 4 z zaburzeniami czynności nerek (Cr w surowicy > GGN wg CTCAE 4.0)	<p>Jeśli czynność nerek jest zaburzona, przerwać podawanie produktu Daurismo i zapewnić odpowiednie nawodnienie pacjenta oraz dokonać oceny innych, drugorzędnych przyczyn zaburzeń czynności nerek.</p> <p>Monitorować aktywność CK i stężenie kreatyniny w surowicy raz na tydzień do powrotu do stanu wyjściowego.</p> <p>Monitorować objawy mięśniowe pod kątem zmian do powrotu do stanu wyjściowego.</p> <p>Jeśli aktywność CK i stężenie kreatyniny w surowicy powrócą do wartości wyjściowych, rozważyć wznowienie podawania produktu Daurismo w dawce 50 mg raz na dobę i oznaczać aktywność CK raz na tydzień przez 2 miesiące, a następnie raz na miesiąc; w przeciwnym razie leczenie należy przerwać na stałe.</p>

Skróty: CK = kinaza kreatynowa; Cr = kreatynina; GGN = górna granica normy; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Tabela 3. Modyfikacja dawki i postępowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych — toksyczność hematologiczna

Działanie niepożądane: toksyczność hematologiczna	Modyfikacja dawki i zalecenia dotyczące postępowania
Liczba płytek krwi mniejsza niż $10 \times 10^9/l$ przez ponad 42 dni przy braku objawów choroby	Leczenie produktem Daurismo w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce należy przerwać na stałe.
Liczba neutrofilii mniejsza niż $0,5 \times 10^9/l$ przez ponad 42 dni przy braku objawów choroby	Leczenie produktem Daurismo w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce należy przerwać na stałe.

Tabela 4. Modyfikacja dawki i postępowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych — toksyczność niehematologiczna

Działanie niepożądane: toksyczność niehematologiczna	Modyfikacja dawki i zalecenia dotyczące postępowania
	Jeśli reakcję niepożądaną przypisuje się stosowaniu cytarabiny w małej dawce, a nie produktowi Daurismo, małą dawkę cytarabiny można zmodyfikować, kontynuując leczenie produktem Daurismo.
Stopień 3*	Przerwać stosowanie produktu Daurismo i (lub) cytarabiny w małej dawce aż do zmniejszenia nasilenia objawów do stopnia ≤ 1 lub powrotu do stanu wyjściowego. Wznović stosowanie produktu Daurismo w tej samej dawce lub zmniejszonej do 50 mg. Wznović leczenie cytarabiną w małej dawce, stosując tę samą dawkę lub zmniejszoną do 15 mg lub 10 mg. Jeśli objawy toksyczności znów się pojawią, należy przerwać stosowanie produktu Daurismo i (lub) cytarabiny w małej dawce.†
Stopień 4*	Wstrzymać leczenie produktem Daurismo do zmniejszenia nasilenia objawów do stopnia ≤ 1 lub powrotu do stanu wyjściowego. Po ustąpieniu objawów wznowić podawanie produktu Daurismo w dawce 50 mg lub przerwać leczenie, według uznania lekarza.

* Stopnie nasilenia według klasyfikacji CTCAE w wersji 4.0: stopień 1 – łagodny; stopień 2 – umiarkowany; stopień 3 – ciężki; stopień 4 – zagrażający życiu.

† Jeśli zostanie podjęta decyzja o całkowitym przerwaniu leczenia cytarabiną w małej dawce, należy również przerwać stosowanie produktu Daurismo, chyba że pacjent odnosi korzyści kliniczne i toleruje leczenie produktem Daurismo.

Skróty: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

Modyfikacja dawki w przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi induktorami CYP3A4
Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu Daurismo z umiarkowanymi induktorami CYP3A4. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania umiarkowanych induktorów CYP3A4, dawkę produktu Daurismo należy zwiększyć w zależności od jego tolerancji przez pacjenta, jak przedstawiono w tabeli 5. Po upływie 7 dni od odstawienia umiarkowanego induktora CYP3A4 należy wznowić stosowanie produktu Daurismo w dawce podawanej przed włączeniem umiarkowanego induktora CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Tabela 5. Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki produktu Daurismo w przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi induktorami CYP3A4

Aktualna dawka	Skorygowana dawka
100 mg doustnie raz na dobę	200 mg doustnie raz na dobę
50 mg doustnie raz na dobę	100 mg doustnie raz na dobę

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów wymagających hemodializy (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Daurismo u dzieci i młodzieży (< 18 lat). Nie należy stosować produktu Daurismo u dzieci i młodzieży, ponieważ nie oczekuje się znaczącej korzyści terapeutycznej w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Produkt Daurismo przeznaczony jest do stosowania doustnego. Może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Pacjentów należy zachęcać do przyjmowania dawki produktu mniej więcej o tej samej porze każdego dnia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działanie toksyczne na zarodek i płód

W oparciu o mechanizm działania oraz wyniki badań toksycznego wpływu na rozwój zarodka i płodu u zwierząt stwierdzono, że produkt Daurismo może powodować śmierć zarodka lub płodu albo poważne wady wrodzone, jeśli podawany jest kobietom w ciąży. Kobiety w ciąży należy poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu (patrz punkt 4.6).

Nie należy stosować produktu Daurismo w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznych metod antykoncepcji. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Daurismo należy zweryfikować, czy pacjentka w wieku rozrodczym jest w ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym należy doradzić, aby zawsze stosowały skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia produktem Daurismo i przez co najmniej 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki (patrz punkt 4.6).

Mężczyźni

Glasdegib może być obecny w nasieniu. Pacjentów płci męskiej i ich partnerki należy poinformować o potencjalnym ryzyku ekspozycji na produkt poprzez nasienie oraz doradzić, aby zawsze stosowali skuteczną metodę antykoncepcji, w tym prezerwatywę (najlepiej ze środkiem plemnikobójczym), nawet po wazektomii, aby uniknąć narażenia partnerki w ciąży lub partnerki w wieku rozrodczym na glasdegib podczas leczenia produktem Daurismo i przez co najmniej 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki (patrz punkt 4.6).

Jeżeli pacjentka lub partnerka pacjenta zajdzie w ciążę lub podejrzewa, że zaszła w ciążę, podczas leczenia produktem Daurismo lub w ciągu 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki, musi natychmiast poinformować o tym lekarza (patrz punkt 4.6).

W oparciu o dane niekliniczne dotyczące bezpieczeństwa stwierdzono, że glasdegib może zaburzać męskie funkcje rozrodcze. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Daurismo mężczyźni powinni zasięgnąć porady na temat skutecznych metod zachowania płodności (patrz punkt 4.6).

Wydłużenie odstępu QT

W randomizowanym badaniu klinicznym (badanie 1) z udziałem pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML) i zespołem mielodysplastycznym (MDS, ang. myelodysplastic syndrome) wysokiego ryzyka leczonych produktem Daurismo w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce vs. samą cytarabiną w małej dawce, wydłużenie odstępu QT stopnia 3 lub 4 w badaniu EKG zgłoszono u 3,5% pacjentów leczonych produktem Daurismo w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce i u 2,4% pacjentów leczonych samą cytarabiną w małej dawce.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Daurismo i co najmniej raz w tygodniu przez pierwszy miesiąc leczenia należy oznaczać elektrolity. Jeżeli wystąpią nieprawidłowości, należy wdrożyć odpowiednią suplementację.

Należy przeanalizować wszystkie jednocześnie stosowane produkty lecznicze. W przypadku produktów, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT i (lub) są silnymi inhibitorami CYP3A4, należy rozważyć wdrożenie zamienników.

Badanie EKG należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia produktem Daurismo, mniej więcej tydzień po rozpoczęciu leczenia, a następnie raz w miesiącu przez kolejne dwa miesiące — w celu monitorowania, czy u pacjenta nie występuje wydłużenie odstępu QTc. U pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, nieprawidłowościami elektrolitowymi lub przyjmujących produkty lecznicze wydłużające odstęp QT, zaleca się częstsze monitorowanie zapisu EKG. Jeśli zostaną stwierdzone nieprawidłowości, badanie EKG należy powtórzyć. U pacjentów wykazujących nieprawidłowości należy bezzwłocznie podjąć odpowiednie postępowanie medyczne i rozważyć modyfikację dawki (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Zdarzenia niepożądane dotyczące mięśni

W badaniu 1 skurcze mięśni zaobserwowano u 22,69% pacjentów leczonych produktem Daurismo w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce i u 4,8% pacjentów leczonych samą cytarabiną w małej dawce.

Wszystkich pacjentów rozpoczynających leczenie produktem Daurismo należy poinformować o ryzyku zdarzeń niepożądanych dotyczących mięśni. Należy ich poinstruować, aby bezzwłocznie zgłaszali bóle mięśni, tkliwość lub osłabienie z niewyjaśnionej przyczyny występujące podczas leczenia produktem Daurismo lub utrzymujące się po zakończeniu terapii.

Badanie aktywności CK w surowicy należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia produktem Daurismo, a następnie należy je powtarzać zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (np. jeśli zgłaszane są przedmiotowe i podmiotowe objawy mięśniowe). U pacjentów ze znacznie zwiększoną aktywnością CK zaleca się postępowanie zgodnie z lokalną praktyką medyczną i wytycznymi dotyczącymi leczenia. Należy przestrzegać zaleceń dotyczących modyfikacji dawki lub postępowania (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek lub czynnikami ryzyka dysfunkcji nerek należy ściśle monitorować. Czynność nerek należy oceniać przed rozpoczęciem leczenia i co najmniej raz w tygodniu przez pierwszy miesiąc leczenia produktem Daurismo. Oznaczanie

elektrolitów oraz badania oceniające czynność nerek należy wykonywać raz w miesiącu przez cały okres leczenia (patrz punkt 4.2).

Substancje pomocnicze

Nietolerancja laktozy

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę glasdegibu

W warunkach *in vitro* cytochrom CYP3A4 jest odpowiedzialny za znaczną część deplekcji glasdegibu i przyczynia się do powstawania innych drugorzędnych metabolitów oksydacyjnych, natomiast enzymy CYP2C8 i UGT1A9 odgrywają niewielką rolę w metabolizmie glasdegibu.

Substancje, które mogą zwiększać stężenie glasdegibu w osoczu

Inhibitory CYP3A4

Ketokonazol, silny inhibitor CYP3A4, podawany w dawce 400 mg raz na dobę przez 7 dni zdrowym osobom zwiększał średnią pola pod krzywą (AUC_{inf}) około 2,4-krotnie i maksymalne stężenie leku w osoczu (C_{max}) o 40% pojedynczej doustnej dawki glasdegibu wynoszącej 200 mg. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. boceprewirem, kobicystatem, koniwaptanem, itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, telaprewirem, troleandomycyną, worykonazolem, rytonawirem, grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym), ponieważ może to zwiększać stężenie glasdegibu w osoczu. Jeśli jest to możliwe, zaleca się podawanie alternatywnego jednocześnie stosowanego produktu leczniczego, który nie hamuje aktywności cytochromu CYP3A4 lub wykazuje minimalny potencjał hamowania aktywności tego izoenzymu (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze zmieniające pH soku żołądkowego

Jednoczesne podanie pojedynczej dawki 100 mg glasdegibu na czczo z wieloma dawkami inhibitora pompy protonowej (IPP) - rabeprazolu, nie spowodowało zmiany ekspozycji na glasdegib w osoczu (wartość AUC_{inf} : 100,6%). Nie ma przeciwwskazań do jednoczesnego stosowania glasdegibu z produktami leczniczymi zmniejszającymi wydzielanie kwasu solnego w żołądku (w tym inhibitorami pompy protonowej, antagonistami receptora H_2 i działającymi miejscowo lekami zobojętniającymi sok żołądkowy).

Substancje, które mogą zmniejszać stężenie glasdegibu w osoczu

Induktory CYP3A4

Ryfampicyna, silny induktor CYP3A4, podawana w dawce 600 mg raz na dobę przez 11 dni zdrowym osobom zmniejszała średnią wartość AUC_{inf} o 70% i C_{max} o 35% pojedynczej dawki glasdegibu wynoszącej 100 mg. Należy unikać jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyną, karbamazepiną, enzalutamidem, mitotanem, fenytoiną i zielem dziurawca zwyczajnego), ponieważ może to zmniejszać stężenie glasdegibu w osoczu.

Symulacje z użyciem modelu farmakokinetycznego opartego na fizjologii sugerują, że jednoczesne stosowanie efawirenu (umiarkowanego induktora CYP3A4) z glasdegibem zmniejsza wartość AUC_{inf} glasdegibu o 55% i C_{max} o 25%. Należy unikać jednoczesnego stosowania umiarkowanych induktorów CYP3A4 (np. bosentanu, efawirenu, etrawiryny, modafinilu, nafcyliny), ponieważ one również mogą zmniejszać stężenie glasdegibu w osoczu (patrz punkt 4.4). Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania umiarkowanych induktorów CYP3A4, należy zwiększyć dawkę produktu Daurismo (patrz punkt 4.2).

Wpływ glasdegibu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Interakcje farmakodynamiczne

Produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT

Glasdegib może wydłużać odstęp QT. W związku z tym należy starannie rozważyć jednoczesne stosowanie glasdegibu z innymi produktami leczniczymi, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT lub wywołują częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes* (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne

Transportery leków

W badaniach *in vitro* wykazano, że glasdegib może hamować transport z udziałem glikoproteiny P (P-gp, w przewodzie pokarmowym) i białka oporności raka piersi (BCRP, ogólnoustrojowo i w przewodzie pokarmowym) w stężeniach istotnych klinicznie. Z tego względu należy zachować ostrożność podczas stosowania w skojarzeniu z glasdegibem substratów BCRP lub P-gp (np. digoksyny), mających wąski indeks terapeutyczny.

Badania in vitro dotyczące hamowania aktywności transporterów

W badaniach *in vitro* wykazano, że glasdegib może potencjalnie hamować aktywność transporterów MATE1 i MATE2K w stężeniach istotnych klinicznie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Jeśli produkt Daurismo stosowany jest u kobiet w wieku rozrodczym, należy doradzić im, aby unikały zajścia w ciążę. Przed rozpoczęciem leczenia należy zweryfikować, czy pacjentka w wieku rozrodczym jest w ciąży. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia produktem Daurismo, należy ją poinformować o zagrożeniu dla płodu.

W oparciu o mechanizm działania oraz wyniki badań wpływu na rozwój zarodka i płodu u zwierząt stwierdzono, że produkt Daurismo, podawany kobietom w ciąży, może spowodować uszkodzenie płodu. Kobiety w wieku rozrodczym przyjmujące ten produkt leczniczy zawsze powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia tym produktem i przez co najmniej 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki. Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę lub podejrzewa, że jest w ciąży podczas leczenia produktem Daurismo lub w ciągu 30 dni po przyjęciu jego ostatniej dawki, musi natychmiast poinformować o tym lekarza (patrz punkt 4.4).

Mężczyźni

Glasdegib może być obecny w nasieniu. Pacjenci nie powinni być dawcami nasienia podczas leczenia produktem Daurismo i przez co najmniej 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki. Pacjentów i ich partnerki należy poinformować, że istnieje ryzyko ekspozycji na ten produkt poprzez nasienie oraz że podczas leczenia produktem Daurismo i przez co najmniej 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki zawsze należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji, w tym prezerwatywę (najlepiej ze środkiem plemnikobójczym), nawet po wazektomii, aby uniknąć narażenia partnerki w ciąży lub partnerki w wieku rozrodczym na glasdegib. Pacjenci muszą niezwłocznie poinformować lekarza, jeśli ich partnerka zajdzie w ciążę podczas leczenia lekiem Daurismo lub w ciągu 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki (patrz punkt 4.4).

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania produktu Daurismo u kobiet w ciąży. W oparciu o jego mechanizm działania i wyniki badań toksycznego wpływu na rozwój zarodka i płodu u zwierząt stwierdzono, że glasdegib, podawany kobietom w ciąży, może powodować uszkodzenie płodu (patrz punkt 5.3). Nie należy stosować produktu Daurismo w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznych metod antykoncepcji (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań z udziałem ludzi w celu oceny wpływu glasdegibu na wytwarzanie mleka, jego obecności w mleku ludzkim ani jego wpływu na dziecko karmione piersią. Nie wiadomo, czy glasdegib i jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Biorąc pod uwagę możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych glasdegibu u dzieci karmionych piersią, nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia produktem Daurismo i przez co najmniej tydzień po przyjęciu ostatniej dawki (patrz punkt 5.3).

Płodność

W oparciu o dane niekliniczne dotyczące bezpieczeństwa ustalono, że glasdegib może zaburzać funkcje rozrodcze u mężczyzn. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Daurismo pacjenci płci męskiej powinni zasięgnąć porady na temat skutecznych metod zachowania płodności. W oparciu o mechanizm działania stwierdzono, że produkt Daurismo może upośledzać płodność u kobiet (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Daurismo wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak pacjenci odczuwający zmęczenie lub inne objawy (np. skurcze mięśni, ból, nudności) wpływające na zdolność do prawidłowej reakcji w trakcie przyjmowania produktu Daurismo powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu Daurismo oparty jest na danych z badań klinicznych, w tym z badania 1 prowadzonego z udziałem 84 pacjentów z AML (N = 75) i MDS wysokiego ryzyka (N = 9). Mediana ekspozycji na produkt Daurismo względem wszystkich danych wyniosła 75,5 dnia.

Najczęściej ($\geq 20\%$) zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów otrzymujących produkt Daurismo były: niedokrwistość (45,2%), krwotoki (45,2%), gorączka neutropeniczna (35,7%), nudności (35,7%), zmniejszenie łaknienia (33,3%), zmęczenie (30,9%), skurcze mięśni (30,9%), małopłytkowość (30,9%), gorączka (29,7%), biegunka (28,5%), zapalenie płuc (28,5%), zaburzenia smaku (26,1%), obrzęk obwodowy (26,1%), zaparcia (25,0%), ból brzucha (25,0%), wysypka (25,0%), duszność (25,0%), wymioty (21,4%) i zwiększenie masy ciała (20,2%).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zmniejszenia dawki u pacjentów otrzymujących produkt Daurismo były: skurcze mięśni (4,7%), zmęczenie (3,5%), gorączka neutropeniczna (3,5%), niedokrwistość (2,3%), małopłytkowość (2,3%) i wydłużenie odstępu QT w EKG (2,3%). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do całkowitego zaprzestania leczenia produktem Daurismo były: zapalenie płuc (5,9%), gorączka neutropeniczna (3,5%) i nudności (2,3%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 6 przedstawiono działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania produktu Daurismo. Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz kategorią częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$) i często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wszystkich stopni przedstawiono zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 6. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych (N=84)

Klasyfikacja układów i narządów	Preferowane określenie	Wszystkie stopnie		
		Częstość	Wszystkie stopnie (%)	Stopień ≥ 3 (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc	Bardzo często	28,5	23,8
	Sepsa	Często	5,9	5,9
	Zakażenia dróg moczowych	Często	5,9	1,1
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	Bardzo często	45,2	41,6
	Gorączka neutropeniczna	Bardzo często	35,7	35,7
	Małopłytkowość	Bardzo często	30,9	30,9
	Neutropenia	Bardzo często	15,4	11,9
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie łaknienia	Bardzo często	33,3	3,5
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku ^a	Bardzo często	26,1	0,0
Zaburzenia czynności serca	Wydłużenie odstępu QT w EKG ^b	Często	8,3	3,5
	Migotanie przedsionków	Często	7,1	2,3
Zaburzenia naczyniowe	Krwotoki ^c	Bardzo często	45,2	11,9
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Bardzo często	25,0	7,1
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Bardzo często	35,7	2,3
	Biegunka	Bardzo często	28,5	4,7
	Zaparcia	Bardzo często	25,0	1,1
	Ból brzucha ^d	Bardzo często	25,0	0,0
	Wymioty	Bardzo często	21,4	2,3
	Zapalenie jamy ustnej	Często	4,7	0,0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ^e	Bardzo często	25,0	2,3
	Łysienie	Bardzo często	10,7	0,0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Skurcze mięśni ^f	Bardzo często	30,9	5,9
	Ból stawów	Bardzo często	11,9	0,0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Bardzo często	30,9	14,2
	Zmniejszenie masy ciała	Bardzo często	20,2	2,3
	Gorączka	Bardzo często	29,7	2,3
	Obrzęk obwodowy	Bardzo często	26,1	0,0
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie liczby płytek krwi	Bardzo często	16,6	16,6
	Zmniejszenie liczby krwinek białych	Bardzo często	15,4	13,0
	Zmniejszenie liczby neutrofilii	Bardzo często	13,0	13,0

^a. Termin „dysgeuzja” obejmuje następujące preferowane określenia: dysgeuzja, ageuzja.

^b. Termin „wydłużenie odstępu QT w EKG” obejmuje następujące preferowane określenia: wydłużenie odstępu QT w EKG, częstoskurcz komorowy.

^c. Termin „krwotoki” obejmuje następujące preferowane określenia: wybroczyny, krwawienie z nosa, siniaczenie, krwiak, krwotok wewnętrzny, plamica, krwotok z odbytnicy, krwotok z odbytu, siniaki, krwotok z przewodu pokarmowego, krwawienie dziąseł, krwimocz, krwotok, krwotok z jamy ustnej, krwotok mózgowy, krwotok spojówkowy, zasinienie oka, krwotok z oka, krwotok z żołądka, krwawe wymioty,

krwiopłucie, krwawienie z żyłaków odbytu, krwiak w miejscu implantu, siniak w miejscu wstrzyknięcia, krwiak zaotrzewnowy, krwotok podpajęczynówkowy, zakrzepowa plamica małopłytkowa, krwotok z tchawicy, krwotok z cewki moczowej.

- d. Termin „ból brzucha” obejmuje następujące preferowane określenia: ból brzucha, ból w nadbrzuszu, ból w podbrzuszu.
- e. Termin „wysypka” obejmuje następujące preferowane określenia: rumień, świąd, wysypka, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka ze świądem.
- f. Termin „skurcze mięśni” obejmuje następujące preferowane określenia: mimowolne skurcze mięśni, skurcze mięśni, napięcie mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśni.

Opis wybranych działań niepożądanych

Skurcze mięśni

W badaniu 1 skurcze mięśni (wszystkich stopni) zgłoszono u 22,6% pacjentów w grupie leczonej produktem Daurismo w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce i u 4,8% pacjentów w grupie leczonej samą cytarabiną. Skurcze mięśni 3. oraz 4. stopnia zgłoszono u 4,7% pacjentów w grupie leczonej produktem Daurismo w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce i u żadnego z pacjentów w grupie otrzymującej samą cytarabinę w małej dawce.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane **za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.**

4.9 Przedawkowanie

Nie ma swoistej odtrutki dla produktu Daurismo. Postępowanie po przedawkowaniu produktu Daurismo powinno polegać na leczeniu objawowym i monitorowaniu zapisu EKG.

Maksymalna dawka podana w badaniach klinicznych to 640 mg/dobę. Zgłaszanymi działaniami toksycznymi leku ograniczającymi dawkę były nudności, wymioty, odwodnienie, niedociśnienie tętnicze, zmęczenie, zawroty głowy, niedotlenienie, wysięk opłucnowy i obrzęk obwodowy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX63

Mechanizm działania

Glasdegib jest inhibitorem szlaku sygnałowego Hedgehog (Hh), który wiąże się z transbłonowym białkiem Smoothened (SMO), co prowadzi do zmniejszenia aktywności czynnika transkrypcyjnego Glioma-Associated Oncogene (GLI) i dalszego szlaku sygnałowego. Sygnalizacja szlaku Hh jest wymagana do utrzymywania populacji białaczkowych komórek macierzystych (LSC, ang. leukaemic stem cell), a zatem wiązanie glasdegibu i hamowanie aktywności SMO zmniejsza stężenie czynnika transkrypcyjnego GLI1 w komórkach AML i potencjał komórek AML do inicjowania białaczki. Sygnalizacja szlaku Hh ma również wpływ na oporność na chemioterapię i terapię celowaną. W przedklinicznym modelu AML glasdegib w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce hamował wzrost guza nowotworowego w większym stopniu niż glasdegib lub cytarabina w małej dawce stosowane w monoterapii. Mechanizm działania tych produktów leczniczych w skojarzeniu nie jest jednak w pełni rozumiany.

Elektrofizjologia serca

U pacjentów leczonych produktem Daurismo w dawce supratherapeutycznej > 270 mg obserwowano wydłużenie odstępu QT skorygowane o częstość akcji serca (QTc). Wpływ podawania glesdegibu na skorygowany odstęp QT oceniano w randomizowanym, jednodawkowym badaniu klinicznym z udziałem 36 zdrowych osób, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w poczwórnym układzie naprzemiennym z grupą kontrolną otrzymującą placebo oraz grupą kontrolną otrzymującą moksyflokscynę podawaną metodą otwartej próby. Przy terapeutycznych stężeniach w osoczu (osiąganych po podaniu pojedynczej dawki 150 mg) największa zmiana długości skorygowanego odstępu QT, skorygowana względem placebo i wartości początkowej, wyniosła 8,03 ms (90% CI: 5,85; 10,22 ms). Przy stężeniu około dwa razy większym niż terapeutyczne (supratherapeutycznym, osiągniętym po podaniu pojedynczej dawki 300 mg) zmiana długości odstępu QTc wyniosła 13,43 ms (95% CI: 11,25; 15,61 ms). W grupie otrzymującej moksyflokscynę (400 mg), jako kontrolę pozytywną, stwierdzono średnią zmianę QTc w stosunku do wartości wyjściowej wynoszącą 13,87 ms. U żadnego z pacjentów w żadnej grupie leczenia nie przekroczono kategorię kryterium bezwzględne skorygowanego odstępu QT ≥ 480 ms ani wydłużenia skorygowanego odstępu QT ≥ 30 ms względem wartości wyjściowej. Żadna z nieprawidłowości w zapisie EKG nie została uznana przez badacza za istotną klinicznie ani zgłoszona jako zdarzenie niepożądane (patrz punkt 4.4).

Ponadto po podaniu dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych (od 5 mg do 640 mg raz na dobę) zbierano serie trzykrotnych zapisów EKG w celu oceny wpływu glesdegibu stosowanego w monoterapii na skorygowany odstęp QT u 70 pacjentów z zaawansowanym nowotworem. Na podstawie analizy reakcji na ekspozycję szacowana średnia zmiana długości odstępu QTc w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła 5,30 ms (95% CI: 4,40; 6,24 ms) przy średniej obserwowanej wartości C_{max} w stanie stacjonarnym po podawaniu zalecanej dawki 100 mg glesdegibu raz na dobę.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Stosowanie produktu Daurismo w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce badano w wieloosrodkowym, otwartym badaniu klinicznym fazy II z randomizacją (badanie 1) z udziałem łącznie 132 pacjentów, w tym 116 z wcześniej nieleczoną *de novo* lub wtórną AML, którzy nie kwalifikowali się do intensywnej chemioterapii zgodnie z definicją, według której musiało być spełnione co najmniej jedno z następujących kryteriów: a) wiek ≥ 75 lat, b) ciężka choroba serca, c) wyjściowy stopień sprawności według skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) określony jako 2 lub d) wyjściowe stężenie kreatyniny w surowicy > 1,3 mg/dl. Pacjentów przydzielono losowo, w stosunku 2:1, do grupy otrzymującej produkt Daurismo (doustnie w dawce 100 mg raz na dobę) w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce (20 mg *sc.* dwa razy na dobę od 1 do 10 dnia 28-dniowego cyklu) (n = 78) albo samą cytarabinę w małej dawce (n = 38) w 28-dniowych cyklach do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. Podczas randomizacji pacjentów poddano stratyfikacji ze względu na prognostyczny czynnik ryzyka (korzystny/pośredni lub niekorzystny) na podstawie wyników badań cytogenetycznych.

Wyjściową charakterystykę demograficzną i wyjściowe cechy choroby przedstawiono w tabeli 7. Obie leczone grupy pacjentów były ogólnie zrównoważone pod względem wyjściowej charakterystyki demograficznej i wyjściowych cech choroby. W obu grupach u 40% pacjentów z AML występowało niekorzystne ryzyko cytogenetyczne, a u 60% korzystne/pośrednie ryzyko cytogenetyczne.

Skuteczność leczenia oceniano na podstawie wydłużenia całkowitego czasu przeżycia [(OS, ang. overall survival) liczonego od dnia randomizacji do zgonu pacjenta z dowolnej przyczyny] w grupie otrzymującej produkt Daurismo w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce, w porównaniu z grupą otrzymującą samą cytarabinę w małej dawce. Po zakończeniu okresu obserwacji, którego mediana wyniosła około 20 miesięcy i w którym odnotowano 81% zgonów, stwierdzono, że u pacjentów z AML skuteczność leczenia produktem Daurismo w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce była większa niż leczenia samą cytarabiną w małej dawce (ryc. 1). Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 7. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i choroby u pacjentów z AML

Charakterystyka demograficzna i choroby	Daurismo w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce (N = 78)	Sama cytarabina w małej dawce (N = 38)
Dane demograficzne		
Wiek		
Mediana (min., maks.) (lata)	77 (64, 92)	76 (58, 83)
≥ 75 lat N (%)	48 (62)	23 (61)
Płeć, N (%)		
Mężczyźni	59 (76)	23 (61)
Kobiety	19 (24)	15 (39)
Rasa, N (%)		
Biała	75 (96)	38 (100)
Czarna lub Afroamerykanie	1 (1)	0 (0)
Azjatycka	2 (3)	0 (0)
Charakterystyka choroby		
Choroba w wywiadzie, N (%)		
AML <i>de novo</i>	38 (49)	18 (47)
AML wtórna	40 (51)	20 (53)
Wcześniej stosowany lek hipometylujący (decytabina lub azacytydyna), N (%)	11 (14)	6 (16)
Stopień sprawności w skali ECOG^a, N (%)		
od 0 do 1	36 (46)	20 (53)
2	41 (53)	18 (47)
Stopień ryzyka cytogenetycznego, N (%)		
Korzystny/pośredni	49 (63)	21 (55)
Niekorzystny	29 (37)	17 (45)
Współistniejąca ciężka choroba serca, N (%)	52 (67)	20 (53)
Wyjściowe stężenie kreatyniny w surowicy > 1,3 mg/dl, N (%)	15 (19)	5 (13)

Skróty: AML = ostra białaczka szpikowa; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; N = liczba pacjentów.

^a. U jednego pacjenta w grupie leczonej produktem Daurismo w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce nie zgłoszono wyjściowego stopnia sprawności w skali ECOG.

Tabela 8. Wyniki skuteczności leczenia AML w badaniu 1

Punkt końcowy / badana populacja	Daurismo w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce	Sama cytarabina w małej dawce
OS w badanej populacji pacjentów z AML	N = 78	N = 38
Mediana czasu przeżycia, miesiące (95% CI)	8,3 (4,7, 12,2)	4,3 (1,9, 5,7)
Hazard względny (95% CI) ^a	0,463 (0,299, 0,717)	
wartość p ^b	0,0002	
OS w badanej populacji pacjentów z AML <i>de novo</i>	N = 38	N = 18
Mediana czasu przeżycia, miesiące (95% CI)	6,6 (3,7; 12,4)	4,3 (1,3, 10,7)
Hazard względny (95% CI) ^a	0,670 (0,362, 1,239)	
wartość p ^b	0,0991	
OS w badanej populacji pacjentów z AML wtórnej	N = 40	N = 20
Mediana czasu przeżycia, miesiące (95% CI)	9,1 (4,4; 16,5)	4,1 (1,5; 6,4)
Hazard względny (95% CI) ^a	0,287 (0,151, 0,548)	
wartość p ^b	< 0,0001	

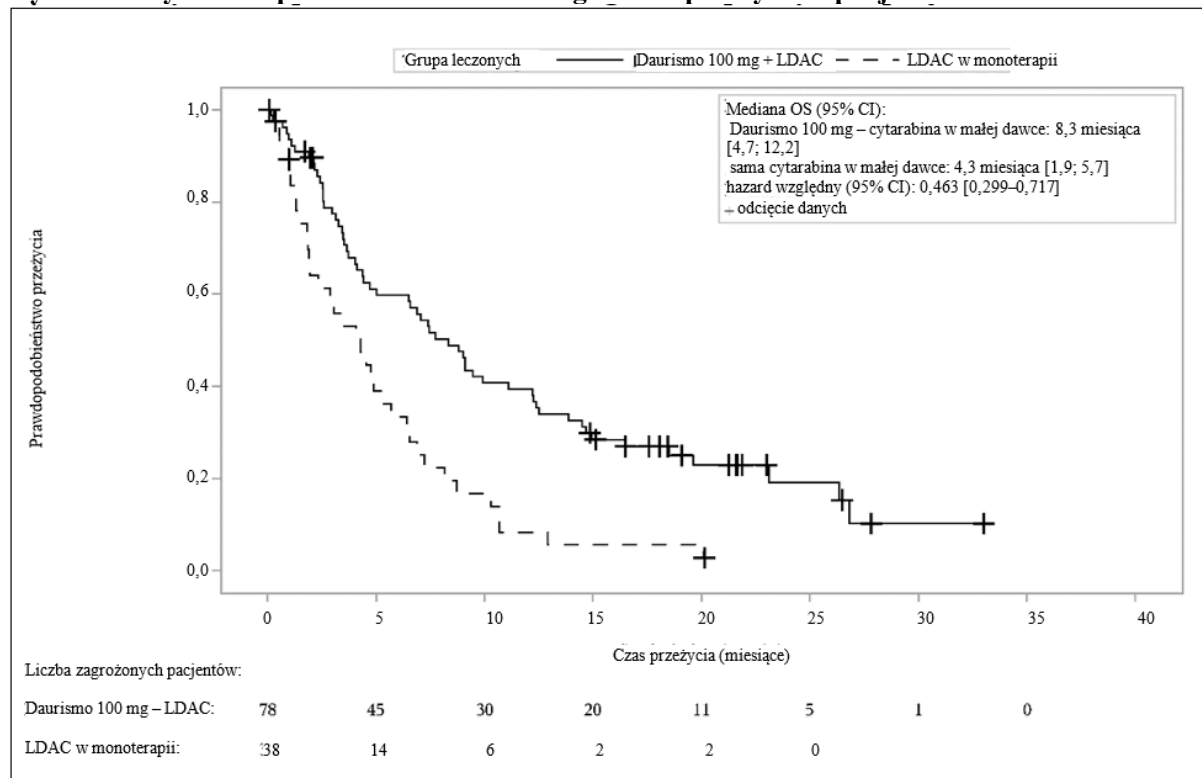
Punkt końcowy / badana populacja	Daurismo w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce	Sama cytarabina w małej dawce
Grupa korzystnego/pośredniego ryzyka cytogenetycznego	N = 49	N = 21
Mediana czasu przeżycia, miesiące (95% CI)	11,1 (7,1, 14,9)	4,4 (1,8, 8,7)
Hazard względny (95% CI) ^a	0,417 (0,233, 0,744)	
wartość p ^b	0,0011	
Grupa niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego	N = 29	N = 17
Mediana czasu przeżycia, miesiące (95% CI)	4,4 (3,4, 9,1)	3,1 (1,1, 6,4)
Hazard względny (95% CI) ^a	0,528 (0,273, 1,022)	
wartość p ^b	0,0269	

Skróty: AML = ostra białaczka szpikowa; CI = przedział ufności; N = liczba pacjentów; OS = całkowity czas przeżycia.

^a. hazard względny (Daurismo w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce / sama cytarabina w małej dawce) na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa stratyfikowanego według grup prognostycznych.

^b. wartość p w jednostronnym logarytmicznym teście rang ze stratyfikacją na podstawie ryzyka cytogenetycznego.

Rycina 1. Wykres Kaplana-Meiera całkowitego czasu przeżycia u pacjentów z AML



Skróty: CI = przedział ufności; LDAC = cytarabina w małej dawce; OS = całkowity czas przeżycia.

Poprawę w zakresie OS zaobserwowano we wszystkich wyznaczonych wcześniej na podstawie stopnia ryzyka cytogenetycznego podgrupach pacjentów.

Na podstawie odpowiedzi zgłoszonych przez badacza stwierdzono, że liczbowo większy odsetek odpowiedzi całkowitych (CR) (zdefiniowanych jako bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1000/\mu\text{l}$, liczba płytek krwi $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$, odsetek blastów w szpiku kostnym $< 5\%$, niezależność od transfuzji i brak objawów choroby pozaszpikowej) uzyskano u pacjentów z AML leczonych produktem Daurismo w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce (17,9% [95% CI: 9,4%; 26,5%]) niż u pacjentów leczonych samą cytarabiną w małej dawce (2,6% [95% CI: 0,0%; 7,7%]).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączenia wyników badań produktu leczniczego Daurismo we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu AML (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu pojedynczej dawki 100 mg glasdegibu maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane szybko; mediana T_{max} wynosiła 2 godziny. Po wielokrotnym podawaniu dawki 100 mg raz na dobę do osiągnięcia stanu stacjonarnego mediana T_{max} dla glasdegibu wynosiła od około 1,3 godziny do 1,8 godziny.

Wpływ pokarmu

Po doustnym podaniu tabletek glasdegibu średnia bezwzględna dostępność biologiczna wynosi 77,1% w porównaniu do podania dożylnego. Podawanie glasdegibu z posiłkiem wysokotłuszczowym i wysokokalorycznym powodowało uzyskanie zmniejszonej o 16% ekspozycji na lek (AUC_{inf}) w porównaniu z ekspozycją po podaniu na czczo (po nocy). Wpływ posiłku na farmakokinetykę glasdegibu nie jest uważany za istotny klinicznie. Glasdegib może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od niego.

Po podawaniu glasdegibu w dawce 100 mg raz na dobę u pacjentów z nowotworem średnia (współczynnik zmienności, %CV) wartości C_{max} glasdegibu wynosiła 1252 ng/ml (44%), a wartość AUC_{tau} — 17 210 ng•h/ml (54%).

Dystrybucja

W warunkach *in vitro* glasdegib wiąże się w 91% z białkami osocza ludzkiego. Po podaniu pojedynczej dawki 100 mg glasdegibu u pacjentów z nowotworami hematologicznymi średnia (%CV) pozornej objętości dystrybucji (V_z/F) wynosiła 188 (20) l.

Metabolizm

Główne szlaki metaboliczne glasdegibu obejmowały N-demetylację, glukuronidację, utlenianie i dehydrogenację. Metabolity glasdegibu – N-demetyl i N-glukuronid – stanowiły odpowiednio 7,9% i 7,2% radioaktywności krążącej w osoczu. Inne metabolity indywidualnie stanowiły < 5% radioaktywności krążącej w osoczu.

Badania in vitro dotyczące interakcji

Badania in vitro dotyczące hamowania i indukcji izoenzymów CYP

W badaniach *in vitro* wykazano, że glasdegib nie jest inhibitorem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4/5 w stężeniach istotnych klinicznie. W badaniach *in vitro* wykazano, że glasdegib nie jest induktorem CYP1A2, CYP2B6 lub CYP3A4 w stężeniach istotnych klinicznie.

Badania in vitro dotyczące hamowania aktywności UGT

W badaniach *in vitro* wykazano, że glasdegib nie jest inhibitorem UDP-glukuronylotransferazy (UGT) 1A4, UGT1A6, UGT2B7 i UGT2B15 w stężeniach istotnych klinicznie. Glasdegib może potencjalnie hamować aktywność UGT1A1 i prawdopodobnie również aktywność UGT1A9, jednak nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji między lekami.

Badania in vitro dotyczące hamowania transporterów anionów i kationów organicznych

W badaniach *in vitro* wykazano, że glasdegib nie jest inhibitorem polipeptydu transportującego aniony organiczne OATP1B1 i OATP1B3, transporterów anionów organicznych OAT1 i OAT3 ani transportera kationów organicznych OCT2 w klinicznie istotnych stężeniach.

Eliminacja

Średni (\pm SD) okres półtrwania glasdegibu w osoczu wynosił $17,4 \pm 3,7$ godziny po podaniu pacjentom pojedynczej dawki 100 mg glasdegibu. Średnia geometryczna wartość klirensu po doustnym podaniu wielu dawek wynosiła 6,45 l/h. Po doustnym podaniu zdrowym osobom 100 mg glasdegibu znakowanego radioaktywnie średnio 48,9% i 41,7% tej dawki odzyskiwano odpowiednio w moczu i kale. Ogólna średnia pozostałość masy dawki znakowanej radioaktywnie w moczu i kale wynosiła 90,6%. Glasdegib w postaci niezmienionej był głównym składnikiem ludzkiego osocza i stanowił 69,4% całkowitej ilości materiału pochodzącego z leków. Glasdegib w postaci niezmienionej wydalany z moczem i kałem stanowił odpowiednio 17,2% i 19,5% dawki.

Linijowość lub nieliniowość

W stanie stacjonarnym ogólnoustrojowa ekspozycja na glasdegib (C_{\max} i AUC_{τ}) zwiększała się proporcjonalnie do dawki w zakresie od 5 mg do 600 mg podawanych raz na dobę.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Dane z dedykowanego badania farmakokinetycznego wykazały, że całkowite ekspozycje na glasdegib zawarty w osoczu (wartości AUC_{inf} i C_{\max}) były podobne u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha), natomiast u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) średnie geometryczne wartości AUC_{inf} i C_{\max} były, odpowiednio, o 24% i 42% mniejsze niż w grupie pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Ekspozycja na glasdegib w postaci niezwiązanej (wartość AUC_{inf} niezwiązanego glasdegibu) jest zwiększona, odpowiednio, o 18% i 16% u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z ekspozycją u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Maksymalna wartość ekspozycji na glasdegib w postaci niezwiązanej (wartość C_{\max} niezwiązanego glasdegibu) była wyższa o 1% u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i mniejsza o 11% u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby niż u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Zmiany te nie są uważane za istotne klinicznie.

Zaburzenia czynności nerek

Dane pochodzące z dedykowanego badania farmakokinetycznego z udziałem pacjentów z różnym stopniem zaburzeń czynności nerek wskazują, że całkowita ekspozycja na glasdegib (AUC_{inf}) wzrosła, odpowiednio, o 105% i 102% u pacjentów z umiarkowanymi ($30 \text{ ml/min} \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min}$) i ciężkimi ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min}$) zaburzeniami czynności nerek, w porównaniu do wartości u pacjentów z prawidłową czynnością nerek ($\text{eGFR} \geq 90 \text{ ml/min}$). Maksymalna ekspozycja na glasdegib (C_{\max}) wzrosła, odpowiednio, o 37% i 20% u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w porównaniu do wartości u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Zmiany te nie są uważane za istotne klinicznie.

Pacjenci w podeszłym wieku

Spośród pacjentów przypisanych do grupy otrzymującej produkt Daurismo w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce ($n = 88$; badanie 1) 97,7% pacjentów było w wieku 65 lat lub starszych, w tym 60,2% pacjentów było w wieku 75 lat lub starszych. Do badania 1 nie włączono wystarczającej liczby pacjentów w wieku poniżej 65 lat, aby można było określić różnice w występowaniu działań niepożądanych zgłaszanych u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Wiek, rasa, płeć i masa ciała

Dane dotyczące pacjentów w wieku poniżej 65 lat są ograniczone. Analizy farmakokinetyki populacyjnej u dorosłych pacjentów (n = 269) sugerują, że wiek, płeć, rasa i masa ciała nie mają klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę giasdegibu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ustalenia dotyczące głównych narządów docelowych po wielokrotnym doustnym podawaniu giasdegibu szczurom i psom przez, odpowiednio, 26 i 39 tygodni obejmowały nerki (zwyrodnienie/martwica) u szczurów i psów, wątrobę (martwica/zapalenie) wyłącznie u psów oraz jądra (zwyrodnienie), rosnące siekacze (martwica/złamanie), rosnące kości (częściowe lub całkowite zamknięcie przynasady kości) i nerwy obwodowe (zwyrodnienie aksonalne) wyłącznie u szczurów. Ponadto u obu gatunków zaobserwowano łysienie, spadek masy ciała i drżenie/skurcze mięśni — znane skutki działania inhibitorów SMO. Wymienione ogólnoustrojowe działania toksyczne były ogólnie zależne od dawki i obserwowano je przy ekspozycjach w zakresach równych od około < 0,03 do 8 razy ekspozycji istotnej klinicznie, w oparciu o porównanie obserwowanych nieklinicznych i klinicznych wartości AUC niezwiązanej postaci leku po podawaniu zalecanej dawki klinicznej 100 mg raz na dobę.

Wykazano, że działania toksyczne dotyczące nerek (zwyrodnienie/martwica), nerwów obwodowych (zwyrodnienie aksonalne), kanalików nasiennych (zwyrodnienie jąder) oraz obserwacje kliniczne dotyczące drżenia/skurczu mięśni są całkowicie odwracalne w ciągu 16 tygodni od zakończenia podawania leku, natomiast działania toksyczne dotyczące wątroby (martwica/zapalenie) są odwracalne tylko częściowo. Łysienie, działanie na kości i zęby oraz hipospermatogeneza nie są odwracalne. Ponadto u telemetrycznie monitorowanych psów stwierdzono wydłużenie odstępu QTc przy wartościach ekspozycji na niezwiązaną postać leku około 4 razy przewyższających ekspozycję kliniczną na zalecaną dawkę 100 mg podawaną raz na dobę, w oparciu o wartość C_{max} .

W warunkach *in vitro* giasdegib nie wykazywał działania mutagennego w teście odwracania mutacji u bakterii (teście Ames) i nie wykazywał działania klastogennego w teście aberracji chromosomowych w ludzkich limfocytach. Giasdegib nie wykazywał działania klastogennego ani aneugenicznego w teście mikrojądrowym u szczurów.

Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczego działania giasdegibu.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów zaobserwowano w samczym układzie rozrodczym niekorzystne zmiany w jądrach po zastosowaniu giasdegibu w dawkach ≥ 50 mg/kg mc./dobę, a mianowicie łagodną lub ciężką hipospermatogenezę (charakteryzującą się częściowym lub całkowitym zanikiem tworzenia się spermatogoniów, spermatocytów i spermatyd) oraz zwyrodnienie jąder. Hipospermatogeneza była nieodwracalnym działaniem niepożądanym, natomiast zwyrodnienie jąder było odwracalne. Dawkę, przy której obserwowano niekorzystny wpływ na jądra u szczurów, ustalono jako 50 mg/kg mc./dobę, przy czym odpowiadające jej ekspozycje ogólnoustrojowe były około 8 razy większe niż obserwowane u ludzi po podawaniu dawki 100 mg raz na dobę (w oparciu o wartość AUC niezwiązanej postaci leku u odpowiednich gatunków). Margines bezpieczeństwa dla poziomu bez obserwowanego działania (NOAEL, ang. no observed effect level) (10 mg/kg mc./dobę) wynosi 0,6, dając wartość mniejszą od istotnej klinicznie.

W badaniach toksycznego wpływu na rozwój zarodka i płodu przeprowadzonych na szczurach i królikach giasdegib wykazywał dużą toksyczność, powodując całkowitą resorpcję płodów i/lub poronienia oraz działania teratogenne przy mniejszych dawkach. Do działań teratogennych zaliczono: wady rozwojowe czaszki; zniekształcenia kończyn, łap/palców, tułowia i ogona; powiększenie mózgu, nieprawidłowe ustawienie lub zniekształcenie gałek ocznych; zniekształcenie głowy; zmniejszenie języka; brak podniebienia, zębów i narządów trzewnych; przepuklina przeponowa; obrzęk; wspólny pień tętniczy; wady serca; brak płuca; brak tchawicy; nieprawidłowości dotyczące żeber i kręgów oraz zniekształcenie lub brak struktur w kościach kończyn (zwłaszcza kościach długich). Poważne wady rozwojowe obserwowano przy ekspozycjach ogólnoustrojowych u matek mniejszych niż ekspozycja obserwowana u ludzi podczas podawania zalecanej dawki 100 mg raz na dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Skrobi sodowy glikolan
Celuloza mikrokrystaliczna (E460(i))
Wapnia wodorofosforan (bezwodny) (E341ii)
Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka tabletki

Laktoza jednowodna
Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol (E1521)
Triacetyna (E1518)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172) (wyłącznie tabletki 100 mg)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z PVC (polichlorku winylu) zamknięty folią aluminiową i zawierający 10 tabletek powlekanych albo butelka z polietylenu dużej gęstości (HDPE) z polipropylenowym zamknięciem zawierająca 30 lub 60 tabletek powlekanych.

Daurismo 25 mg tabletki powlekane

Jedno pudełko zawiera 60 tabletek powlekanych w 6 blisterach.
Jedno pudełko zawiera 60 tabletek powlekanych w butelce z HDPE.

Daurismo 100 mg tabletki powlekane

Jedno pudełko zawiera 30 tabletek powlekanych w 3 blisterach.
Jedno pudełko zawiera 30 tabletek powlekanych w butelce z HDPE.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Daurismo 25 mg tabletki powlekane

EU/1/20/1451/001

EU/1/20/1451/002

Daurismo 100 mg tabletki powlekane

EU/1/20/1451/003

EU/1/20/1451/004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić, aby w każdym Państwie Członkowskim, w którym DAURISMO został wprowadzony do obrotu, wszyscy pacjenci płci męskiej otrzymali Kartę ostrzeżeń dla pacjenta od lekarzy przepisujących ten lek. Karta ostrzeżeń dla pacjenta powinna zawierać następujące kluczowe elementy:

- Glasdegib może być obecny w nasieniu powodując potencjalne ryzyko toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa.

- Należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji (prezerwatywa ze środkiem plemnikobójczym, jeżeli dostępna), nawet po wazektomii oraz przez co najmniej 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki ze względu na potencjalne ryzyko narażenia partnerki pacjenta płci męskiej na giasdegib poprzez nasienie.
- Konieczność natychmiastowego poinformowania lekarza o podejrzeniu zajścia w ciążę przez pacjentkę płci żeńskiej lub partnerkę pacjenta płci męskiej.
- Przypomnienie, aby pacjenci nie byli dawcami nasienia podczas przyjmowania leku Daurismo i przez co najmniej 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki.
- Zalecenie zasięgnięcia porady na temat skutecznego zachowania płodności u mężczyzn przed rozpoczęciem leczenia giasdegibem.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE – TABLETKI 25 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Daurismo 25 mg tabletki powlekane
glasdegib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera maleinian glasdegibu w ilości odpowiadającej 25 mg glasdegibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę (dalsze informacje, patrz ulotka dla pacjenta).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1451/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Daurismo 25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA BUTELKI – TABLETKI 25 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Daurismo 25 mg tabletki powlekane
glasdegib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera maleinian glasdegibu w ilości odpowiadającej 25 mg glasdegibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę (dalsze informacje, patrz ulotka dla pacjenta).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1451/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Daurismo 25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY – TABLETKI 25 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Daurismo 25 mg tabletki
glasdegib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG (jako logo podmiotu odpowiedzialnego)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE – TABLETKI 100 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Daurismo 100 mg tabletki powlekane
glasdegib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera maleinian glasdegibu w ilości odpowiadającej 100 mg glasdegibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę (dalsze informacje, patrz ulotka dla pacjenta).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1451/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Daurismo 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA NA BUTELCE – TABLETKI 100 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Daurismo 100 mg tabletki powlekane
glasdegib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera maleinian glasdegibu w ilości odpowiadającej 100 mg glasdegibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę (dalsze informacje, patrz ulotka dla pacjenta).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1451/003

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Daurismo 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY – TABLETKI 100 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Daurismo 100 mg tabletki
glasdegib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG (jako logo podmiotu odpowiedzialnego)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Daurismo 25 mg tabletki powlekane Daurismo 100 mg tabletki powlekane glasdegib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Daurismo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Daurismo
3. Jak przyjmować lek Daurismo
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Daurismo
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Daurismo i w jakim celu się go stosuje

Daurismo jest lekiem przeciwnowotworowym zawierającym substancję czynną glasdegib.

Daurismo stosuje się w połączeniu z innym lekiem przeciwnowotworowym - cytarabiną w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym nowotworem krwi o nazwie ostra białaczka szpikowa.

Jak działa lek Daurismo

W ostrej białaczce szpikowej komórki nowotworowe zwane komórkami macierzystymi stale wytwarzają nowe białaczkowe komórki nowotworowe. Działanie leku Daurismo polega na blokowaniu kluczowego procesu zachodzącego w tych komórkach macierzystych, zwanego szlakiem sygnałowym Hedgehog (Hh). Dzięki temu zmniejszona zostaje ich zdolność do wytwarzania nowych komórek nowotworowych. Blokując szlak Hh, lek Daurismo może również zwiększać wrażliwość komórek nowotworowych na lek przeciwnowotworowy cytarabinę, który jest stosowany w leczeniu ostrej białaczki szpikowej. Połączenie leku Daurismo z lekiem cytarabiną może wydłużyć długość życia pacjentów przez hamowanie rozwoju nowotworu i prawdopodobnie przyspieszenie śmierci komórek nowotworowych.

W razie pytań dotyczących działania leku Daurismo lub powodów, dla których lek ten został przepisany pacjentowi, należy zwrócić się do lekarza.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Daurismo

Kiedy nie przyjmować leku Daurismo

- jeśli pacjent ma uczulenie na glesdegib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Daurismo należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką

- jeśli pacjentka lub partnerka pacjenta jest zdolna do zajścia w ciążę (patrz punkt „Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność”).
- jeśli u pacjenta kiedykolwiek wystąpiło wydłużenie odstępu QT (zmiana aktywności elektrycznej serca, która może powodować ciężkie zaburzenie rytmu serca) lub istnieje skłonność do jego występowania.
- jeśli pacjent przyjmuje inne leki, o których wiadomo, że mogą wydłużać odstęp QT.
- jeśli badania krwi wykazują zaburzenia w poziomie elektrolitów (np. wapnia, magnezu, potasu).
- jeśli u pacjenta występują choroby nerek.
- jeśli u pacjenta występowały skurcze lub osłabienie mięśni.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli podczas przyjmowania tego leku

- u pacjenta wystąpi ból mięśni albo skurcze lub osłabienie mięśni z niewyjaśnionego powodu podczas przyjmowania leku Daurismo. Lekarz może zmienić dawkę leku albo przerwać leczenie tymczasowo lub na stałe.

Dzieci i młodzież

Daurismo nie może być stosowany u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Daurismo a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to zarówno leków wydawanych bez recepty, jak i leków ziołowych. Lek Daurismo może wpływać na działanie innych leków. Inne leki mogą wpływać na działanie leku Daurismo.

W szczególności następujące leki mogą zwiększać ryzyko działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Daurismo:

- boceprewir — lek stosowany w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C.
- kobicystat, rytonawir, telaprewir — leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV.
- itrakonazol, ketokonazol, worykonazol, pozakonazol — leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych.
- troleandomycyna — lek stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych.
- koniwaptan — lek stosowany w regulowaniu zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej.
- amiodaron, disopyramid, dofetilid, ibutilid, sotalol, chinidyna – leki stosowane w leczeniu chorób serca.
- droperydol, haloperydol, pimozyd – leki stosowane w leczeniu chorób psychicznych.
- moksyflokscyna – lek stosowany w leczeniu niektórych rodzajów zakażeń bakteryjnych.
- metadon – lek stosowany w leczeniu bólu oraz uzależnienia od opioidów.

Poniższe leki mogą zmniejszać skuteczność leku Daurismo:

- karbamazepina, fenytoina, leki przeciwpadaczkowe — leki stosowane w leczeniu napadów drgawkowych lub drgawek.
- ryfampicyna — lek stosowany w leczeniu gruźlicy.
- ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) — lek ziołowy stosowany w leczeniu łagodnej depresji i lęku.
- enzalutamid — lek stosowany w leczeniu raka prostaty.
- mitotan — lek stosowany w leczeniu raka nadnerczy.
- bosentan — lek stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi.
- efawirenz, etrawiryna — leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV.

- modafinil — lek stosowany w leczeniu zaburzeń snu.
- nafcylina — lek stosowany w leczeniu niektórych rodzajów zakażeń bakteryjnych.

Stosowanie leku Daurismo z jedzeniem i piciem

Podczas leczenia lekiem Daurismo nie należy spożywać soku grejpfrutowego ani grejpfrutów, ponieważ może to wpływać na zmianę ilości leku w organizmie.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Ciąża

Podczas przyjmowania leku Daurismo pacjentka nie może zajść w ciążę – a jeśli jest w ciąży, nie wolno jej przyjmować tego leku. Lek Daurismo może powodować ciężkie wady wrodzone u dzieci lub prowadzić do śmierci nienarodzonego dziecka.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku lekarz udzieli pacjentce dalszych informacji dotyczących wpływu leku Daurismo na nienarodzone dziecko i zaleci jej wykonanie testu ciążowego.

Jeśli pacjentka lub partnerka pacjenta zajdzie w ciążę lub podejrzewa, że zaszła w ciążę, podczas stosowania leku Daurismo i przez 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki, musi niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Kobiety

Podczas przyjmowania leku Daurismo i przez co najmniej 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki należy zawsze stosować skuteczną metodę antykoncepcji. W celu uzyskania informacji na temat stosowania skutecznych metod antykoncepcji odpowiednich dla pacjentki i jej partnera należy zwrócić się do lekarza.

Mężczyźni

Podczas stosowania leku Daurismo i przez co najmniej 30 dni po przyjęciu jego ostatniej dawki mężczyźni powinni zawsze stosować skuteczną metodę antykoncepcji, w tym prezerwatywy (ze środkiem plemnikobójczym, jeśli to możliwe), nawet jeśli zostali poddani wazektomii.

Pacjenci nie powinni być dawcami nasienia podczas leczenia lekiem Daurismo i przez co najmniej 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki.

Karmienie piersią

Nie należy karmić piersią podczas przyjmowania leku Daurismo ani w ciągu tygodnia po przyjęciu ostatniej dawki. Nie wiadomo, czy lek Daurismo przenika do mleka ludzkiego i w związku z tym może być szkodliwy dla dziecka.

Płodność

Lek Daurismo może upośledzać płodność u mężczyzn i kobiet. Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Daurismo należy porozmawiać z lekarzem na temat metod zachowania płodności.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Jeśli podczas stosowania leku Daurismo pacjent będzie odczuwał zmęczenie lub wystąpią u niego skurcze mięśni, ból lub nudności (mdłości), należy zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Lek Daurismo zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (mniej niż 23 mg) w tabletkach, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Lek Daurismo zawiera laktozę

Ten lek zawiera laktozę (substancję występującą w mleku lub produktach mlecznych).

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak przyjmować lek Daurismo

Lek Daurismo należy przyjmować raz na dobę mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to jedna tabletką 100 mg przyjmowana doustnie raz na dobę, z posiłkiem lub bez posiłku.

Jeśli u pacjenta wystąpią pewne działania niepożądane podczas przyjmowania leku Daurismo (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”), lekarz może zmniejszyć dawkę leku albo przerwać leczenie tymczasowo lub na stałe.

Jeśli pacjent zwymiotuje po przyjęciu leku Daurismo

Jeśli po przyjęciu dawki leku Daurismo wystąpią wymioty, to pacjent nie powinien przyjmować dodatkowej dawki. Kolejną dawkę należy przyjąć następnego dnia o zwykłej porze.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Daurismo

W razie przypadkowego przyjęcia zbyt dużej liczby tabletek należy bezzwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Pacjent może wymagać natychmiastowej pomocy medycznej.

Pominięcie przyjęcia leku Daurismo

Jeśli pacjent pominie przyjęcie tabletki, powinien ją przyjąć, gdy tylko sobie o tym przypomni, chyba że upłynęło więcej niż 10 godzin od planowanego czasu przyjęcia dawki i wówczas nie należy przyjmować pominiętej dawki. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Daurismo

Nie należy przerywać przyjmowania leku Daurismo, chyba że zostanie to zalecone przez lekarza.

Istotne jest, aby przyjmować lek Daurismo codziennie, tak długo jak wskaże lekarz. Jeśli pacjent nie może zażywać leku zgodnie z zaleceniami lekarza lub będzie uważał, że już go nie potrzebuje, powinien porozmawiać o tym z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Lek Daurismo może powodować poważne wady wrodzone. Może również prowadzić do śmierci dziecka przed jego narodzeniem lub niedługo po urodzeniu. Podczas przyjmowania tego leku pacjentka nie może zająć w ciążę (patrz punkt 2 „Informacje ważne przed przyjęciem leku Daurismo”).

Inne działania niepożądane leku Daurismo w połączeniu z cytarabiną to:

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)

- niskie stężenie hemoglobiny
- krwawienie
- gorączka
- nudności
- utrata apetytu
- ból mięśni
- uczucie zmęczenia
- zmniejszenie liczby płytek krwi
- biegunka
- zapalenie płuc
- zmiany w odczuwaniu smaku
- obrzęk rąk lub nóg
- zaparcia
- ból brzucha
- wysypka
- duszność
- wymioty
- zmniejszenie masy ciała
- zmniejszenie liczby krwinek białych
- zmniejszenie liczby pewnego rodzaju krwinek białych (neutrofilii)
- bóle stawów
- wypadanie włosów.

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- zmiany aktywności elektrycznej serca
- kołatanie serca
- zakażenie krwi
- uczucie pieczenia podczas oddawania moczu oraz uczucie częstej i pilnej potrzeby oddawania moczu (mogą to być objawy zakażenia dróg moczowych)
- podrażnienie jamy ustnej.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Daurismo

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i blistrze lub butelce po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Nie należy stosować tego leku, jeśli opakowanie jest uszkodzone lub wykazuje oznaki otwierania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Daurismo

- Substancją czynną leku jest glasdegib.
Daurismo 25 mg tabletki powlekane: każda tabletki powlekana zawiera maleinian glasdegibu w ilości odpowiadającej 25 mg glasdegibu.
Daurismo 100 mg tabletki powlekane: każda tabletki powlekana zawiera maleinian glasdegibu w ilości odpowiadającej 100 mg glasdegibu.
- Pozostałe składniki to:
Rdzeń tabletki: skrobi sodowy glikolan, celuloza mikrokrystaliczna, wapnia wodorofosforan bezwodny i magnezu stearynian. Patrz punkt 2 „Lek Daurismo zawiera sól”.
Otoczka: laktoza jednowodna, hypromeloza, tytanu dwutlenek, makrogol, triacetyna, żelaza tlenek żółty oraz żelaza tlenek czerwony (wyłącznie tabletki 100 mg). Patrz punkt 2 „Lek Daurismo zawiera laktozę”.

Jak wygląda lek Daurismo i co zawiera opakowanie

Daurismo 25 mg tabletki powlekane

- Okrągłe, żółte tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „Pfizer” po jednej stronie i „GLS 25” po drugiej stronie.
- Lek dostarczany jest w blistrach zawierających po 10 tabletek. Każde opakowanie zawiera 60 tabletek w 6 blistrach lub w plastikowej butelce.

Daurismo 100 mg tabletki powlekane

- Okrągłe, jasnopomarańczowe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „Pfizer” po jednej stronie i „GLS 100” po drugiej stronie.
- Lek dostarczany jest w blistrach zawierających po 10 tabletek. Każde opakowanie zawiera 30 tabletek w 3 blistrach lub w plastikowej butelce.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
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 Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel. +356 21344610

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

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: +351 21 423 5500

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

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

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

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

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

United Kingdom
Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.