

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Daurismo 25 mg comprimidos revestidos por película  
Daurismo 100 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Daurismo 25 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém maleato de glasdegib equivalente a 25 mg de glasdegib.

#### *Excipiente com efeito conhecido*

Cada comprimido revestido por película contém 1,3 mg de lactose mono-hidratada.

### Daurismo 100 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém maleato de glasdegib equivalente a 100 mg de glasdegib.

#### *Excipiente com efeito conhecido*

Cada comprimido revestido por película contém 5,0 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

### Daurismo 25 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película amarelo, redondo de 7 mm gravado com “Pfizer” num dos lados e “GLS 25” no outro.

### Daurismo 100 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película cor de laranja claro, redondo de 11 mm gravado com “Pfizer” num dos lados e “GLS 100” no outro.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Daurismo é indicado, em combinação com citarabina em dose baixa, para o tratamento da leucemia mieloide aguda (LMA) recém-diagnosticada *de novo* ou secundária em doentes adultos que não são elegíveis para a quimioterapia de indução padrão.

## 4.2 Posologia e modo de administração

Daurismo apenas deve ser prescrito por ou sob supervisão de um médico com experiência na utilização de medicamentos anticancerígenos.

### Posologia

A dose recomendada é de 100 mg de glasdegib uma vez por dia em combinação com citarabina em dose baixa (ver secção 5.1). Glasdegib deve ser continuado enquanto o doente estiver a obter benefício clínico.

#### *Doses atrasadas ou esquecidas de glasdegib*

Se um doente vomitar uma dose, não deve ser administrada uma dose de substituição; os doentes devem esperar até à altura da administração da próxima dose programada. Se uma dose for esquecida ou não for tomada à hora habitual, deve ser tomada assim que o doente se lembrar, exceto se tiverem passado mais de 10 horas desde a hora de administração programada. Neste caso, o doente não deve tomar a dose esquecida. Os doentes não devem tomar 2 doses ao mesmo tempo para compensar uma dose esquecida.

#### *Modificações da dose*

Podem ser necessárias modificações da dose com base na segurança e tolerabilidade individuais. Se for necessária uma redução da dose, então a dose de glasdegib deve ser reduzida para 50 mg tomada oralmente uma vez por dia.

As Tabelas 1, 2, 3 e 4 fornecem orientações sobre as modificações e gestão da dose no caso de reações adversas específicas.

Não são necessários ajustes da dose inicial com base na idade, raça, género ou peso corporal do doente (ver secção 5.2).

#### *Avaliação e monitorização de resultados laboratoriais e do intervalo QT alterados*

Antes do início do tratamento com Daurismo e, pelo menos, uma vez por semana durante o primeiro mês, deve avaliar-se o hemograma completo, os níveis de eletrólitos e a função renal e hepática. Os eletrólitos e a função renal devem ser monitorizados uma vez por mês durante todo o período de tratamento. Os níveis de creatina cinase (CK) sérica devem ser medidos antes do início do tratamento com Daurismo e posteriormente conforme indicado clinicamente (por ex., se forem notificados sinais e sintomas musculares). O eletrocardiograma (ECG) deve ser monitorizado antes do início do tratamento com Daurismo, aproximadamente uma semana após o início do tratamento e, posteriormente, uma vez por mês durante os dois meses seguintes para avaliar o prolongamento do intervalo QT corrigido (QTc) para a frequência cardíaca. O ECG deve ser repetido se apresentar alterações. Alguns doentes podem necessitar de uma monitorização mais frequente e contínua do ECG (ver secção 4.4). As alterações devem ser tratadas imediatamente.

**Tabela 1. Modificação e gestão da dose no caso de reações adversas – prolongamento do intervalo QT (prolongamento do intervalo QT corrigido (QTc) em, pelo menos, 2 eletrocardiogramas (ECGs) separados)**

<b>Reação adversa: Prolongamento do intervalo QT no ECG</b>	<b>Recomendações sobre modificação e gestão da dose</b>
Intervalo QT corrigido de 480 mseg a 500 mseg	<p>Avaliar os níveis de eletrólitos e suplementar conforme clinicamente indicado.</p> <p>Rever e ajustar os medicamentos concomitantes com efeitos conhecidos no prolongamento do intervalo QT (ver secção 4.5).</p> <p>Monitorizar o ECG, pelo menos, semanalmente durante 2 semanas após a resolução do prolongamento do intervalo QT para um valor igual ou inferior a 480 mseg.</p>
Intervalo QT corrigido superior a 500 mseg	<p>Avaliar os níveis de eletrólitos e suplementar conforme clinicamente indicado.</p> <p>Rever e ajustar os medicamentos concomitantes com efeitos conhecidos no prolongamento do intervalo QT (ver secção 4.5).</p> <p>Interromper Daurismo.</p> <p>Reiniciar Daurismo com uma dose reduzida de 50 mg uma vez por dia quando o intervalo QT corrigido voltar a um valor dentro de 30 mseg do valor basal ou a um valor igual ou inferior a 480 mseg.</p> <p>Monitorizar o ECG, pelo menos, semanalmente durante 2 semanas após a resolução do prolongamento do intervalo QT.</p> <p>Considerar voltar a aumentar a dose de Daurismo para 100 mg por dia caso possa ser identificada uma etiologia alternativa para o prolongamento do intervalo QT.</p>
Prolongamento do intervalo QT corrigido e arritmia potencialmente fatal	Descontinuar Daurismo permanentemente.

**Tabela 2. Modificação e gestão da dose no caso de aumento da CK e acontecimentos adversos relacionados com os músculos.**

<b>Reação adversa: Gravidade do aumento da CK</b>	<b>Recomendações sobre modificação e gestão da dose</b>
<p>Grau 1 [aumento da CK &gt; LSN - 2,5 × LSN]</p>	<p>Continuar Daurismo com a mesma dose e monitorizar semanalmente os níveis de CK até resolução para o nível basal e, posteriormente, todos os meses. Monitorizar os sintomas musculares quanto a alterações até resolução para o nível basal.</p> <p>Verificar a função renal (creatinina sérica) regularmente e assegurar que o doente está adequadamente hidratado.</p>
<p>Grau 2 <b>sem</b> compromisso renal (Cr sérica ≤ LSN) [aumento da CK &gt; 2,5 × LSN - 5 × LSN]</p>	<p>Interromper Daurismo e monitorizar semanalmente os níveis de CK até resolução para o nível basal.</p> <p>Monitorizar os sintomas musculares quanto a alterações até resolução para o nível basal. Após resolução, retomar Daurismo com a mesma dose e, posteriormente, medir a CK mensalmente.</p> <p>Verificar a função renal (creatinina sérica) regularmente e assegurar que o doente está adequadamente hidratado.</p> <p>Se os sintomas voltarem a ocorrer, interromper o Daurismo até resolução para os valores basais. Reiniciar Daurismo na dose de 50 mg diariamente e seguir as mesmas recomendações de monitorização. Se os sintomas persistirem, considerar a descontinuação de Daurismo.</p>
<p>Grau 3 ou 4 <b>sem</b> compromisso renal (Cr sérica ≤ LSN) [Grau 3 (aumento da CK &gt; 5 × LSN - 10 × LSN)] [Grau 4 (aumento da CK &gt; 10 × LSN)]</p>	<p>Interromper Daurismo e monitorizar semanalmente os níveis de CK até resolução para o nível basal. Monitorizar os sintomas musculares quanto a alterações até resolução para o nível basal.</p> <p>Verificar a função renal (creatinina sérica) regularmente e assegurar que o doente está adequadamente hidratado.</p> <p>Se <b>não existir compromisso</b> da função renal e a CK voltar aos níveis basais, considerar retomar Daurismo com a dose de 50 mg diariamente. Os níveis de CK devem ser medidos semanalmente durante 2 meses após a readministração de Daurismo e, posteriormente, todos os meses.</p>
<p>Grau 2, 3 ou 4 <b>com</b> compromisso renal (Cr sérica &gt; LSN de acordo com os CTCAE 4.0)</p>	<p>Se <b>existir compromisso</b> da função renal, interromper Daurismo e assegurar que o doente está adequadamente hidratado e avaliar outras causas secundárias do compromisso renal.</p> <p>Monitorizar semanalmente os níveis de CK e de creatinina sérica até resolução para os níveis basais.</p> <p>Monitorizar os sintomas musculares quanto a alterações até resolução para o nível basal.</p> <p>Se os níveis de CK e de creatinina sérica voltarem aos níveis basais, considerar retomar Daurismo com a dose de 50 mg diariamente e medir os níveis de CK semanalmente durante 2 meses e, posteriormente, todos os meses. Caso contrário, descontinuar o tratamento permanentemente.</p>

Abreviaturas: CK = creatina cinase; Cr = creatinina; LSN = limite superior do normal; CTCAE = Critérios de terminologia comum para acontecimentos adversos.

**Tabela 3. Modificação e gestão da dose no caso de reações adversas – toxicidade hematológica**

<b>Reação adversa: Toxicidade hematológica</b>	<b>Recomendações sobre modificação e gestão da dose</b>
Contagem de plaquetas inferior a $10 \times 10^9/L$ durante mais de 42 dias na ausência de doença	Descontinuar Daurismo e citarabina em dose baixa permanentemente.
Contagem de neutrófilos inferior a $0,5 \times 10^9/L$ durante mais de 42 dias na ausência de doença	Descontinuar Daurismo e citarabina em dose baixa permanentemente.

**Tabela 4. Modificação e gestão da dose no caso de reações adversas – toxicidade não hematológica**

<b>Reação adversa: Toxicidade não hematológica</b>	<b>Recomendações sobre modificação e gestão da dose</b>
	Se a reação adversa for atribuída à citarabina em dose baixa e não a Daurismo, a citarabina em dose baixa pode ser modificada enquanto que a dosagem de Daurismo deve ser continuada.
Grau 3*	Interromper Daurismo e/ou a citarabina em dose baixa até os sintomas melhorarem para Grau $\leq 1$ ou voltarem aos níveis basais.  Reiniciar Daurismo com a mesma dose, ou com uma dose reduzida de 50 mg.  Retomar a citarabina em dose baixa com a mesma dose, ou com uma dose reduzida de 15 mg ou 10 mg.  Se a toxicidade voltar a ocorrer, descontinuar Daurismo e/ou a citarabina em dose baixa.†
Grau 4*	Suspender Daurismo até os sintomas melhorarem para Grau $\leq 1$ ou voltarem aos níveis basais.  Após recuperação, reiniciar Daurismo com uma dose de 50 mg ou descontinuar o tratamento de acordo com o critério do médico.

\* Classificação de acordo com os CTCAE 4.0: Grau 1 é ligeiro, Grau 2 é moderado, Grau 3 é grave, Grau 4 é potencialmente fatal.

† Se for tomada a decisão de descontinuar permanentemente a citarabina em dose baixa, Daurismo também deve ser descontinuado, exceto se o doente estiver a obter benefícios clínicos e a tolerar o tratamento com Daurismo. Abreviaturas: CTCAE = Critérios de terminologia comum para acontecimentos adversos.

#### *Modificação da dose para utilização concomitante com indutores moderados do CYP3A4*

Deve ser evitada a utilização concomitante de Daurismo com indutores moderados do CYP3A4. Se não for possível evitar a utilização concomitante de indutores moderados do CYP3A4, a dose de Daurismo deve ser aumentada conforme tolerado, tal como apresentado na Tabela 5. Após 7 dias da descontinuação do indutor moderado do CYP3A4, deve ser retomada a dose de Daurismo tomada antes de se iniciar o indutor moderado do CYP3A4 (ver secção 4.5).

**Tabela 5. Recomendações sobre a modificação da dose de Daurismo utilizado concomitantemente com indutores moderados do CYP3A4**

<b>Dose atual</b>	<b>Dose ajustada</b>
100 mg oralmente uma vez por dia	200 mg oralmente uma vez por dia
50 mg oralmente uma vez por dia	100 mg oralmente uma vez por dia

## Populações especiais

### *Compromisso hepático*

Não são recomendados ajustes de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave (ver secção 5.2).

### *Compromisso renal*

Não são recomendados ajustes de dose em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave. Não existem dados disponíveis em doentes que necessitem de hemodiálise (ver secção 5.2).

### *Idosos ( $\geq 65$ anos de idade)*

Não são necessários ajustes de dose em doentes idosos (ver secção 5.2).

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Daurismo na população pediátrica (< 18 anos de idade) não foram ainda estabelecidas. Daurismo não deve ser utilizado na população pediátrica uma vez que não se espera um benefício terapêutico significativo comparativamente aos tratamentos existentes para os doentes pediátricos (ver secção 5.1).

## Modo de administração

Daurismo é administrado por via oral. Pode ser tomado com ou sem alimentos.

Os doentes devem ser incentivados a tomar a sua dose aproximadamente à mesma hora todos os dias.

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### **Toxicidade embriofetal**

Com base no seu mecanismo de ação e nos resultados dos estudos de toxicidade de desenvolvimento embriofetal em animais, Daurismo pode causar morte embriofetal ou malformações congénitas graves quando administrado a mulheres grávidas. As mulheres grávidas devem ser informadas sobre o potencial risco para o feto (ver secção 4.6).

Daurismo não deve ser utilizado durante a gravidez nem em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos. O estado de gravidez das doentes com potencial para engravidar deve ser verificado antes de se iniciar o tratamento com Daurismo. As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar sempre métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Daurismo e durante, pelo menos, 30 dias após a última dose (ver secção 4.6).

### *Homens*

Glasdegib pode estar presente no sémen. Os doentes do sexo masculino com parceiras do sexo feminino devem ser informados sobre o potencial risco de exposição através do sémen e aconselhados a utilizar sempre um método contraceptivo eficaz, incluindo preservativos (com espermicida, se disponíveis), mesmo após uma vasectomia, de modo a evitar a exposição de uma parceira grávida ou de uma parceira com potencial para engravidar durante o tratamento com Daurismo e durante, pelo menos, 30 dias após a última dose (ver secção 4.6).

Se uma doente ou uma parceira de um doente do sexo masculino engravidar, ou suspeitar que pode estar grávida durante o tratamento com Daurismo ou durante os 30 dias após a última dose, deve informar imediatamente o seu prestador de cuidados de saúde (ver secção 4.6).

Com base nos resultados de segurança não clínicos, glasdegib tem o potencial de comprometer a função reprodutiva nos homens. Os homens devem procurar aconselhamento sobre a preservação eficaz da fertilidade antes de iniciarem o tratamento com Daurismo (ver secção 4.6).

### Prolongamento do intervalo QT

Num estudo aleatorizado (Estudo 1) em doentes com LMA e SMD (síndrome mielodisplásica) de alto risco tratados com Daurismo e citarabina em dose baixa *versus* citarabina em dose baixa em monoterapia, foi notificado prolongamento do intervalo QT de Grau 3/4 em 3,5% dos doentes tratados com Daurismo e citarabina em dose baixa comparativamente a 2,4% dos doentes tratados com citarabina em dose baixa em monoterapia.

Os níveis de eletrólitos devem ser avaliados antes do início do tratamento com Daurismo, pelo menos uma vez por semana durante o primeiro mês e, posteriormente, uma vez por mês durante todo o tratamento. As alterações eletrolíticas devem ser corrigidas.

Os medicamentos utilizados concomitantemente devem ser avaliados. Relativamente aos medicamentos que tenham efeitos conhecidos de prolongamento do intervalo QT e/ou um forte potencial inibidor do CYP3A4, devem ser consideradas alternativas.

O ECG deve ser monitorizado antes do início do tratamento com Daurismo, aproximadamente uma semana após o início do tratamento e, posteriormente, uma vez por mês durante os dois meses seguintes para avaliar o prolongamento do intervalo QTc. Nos doentes com síndrome do QT longo congénita, insuficiência cardíaca congestiva, alterações eletrolíticas ou nos doentes que estão a tomar medicamentos que se sabe que prolongam o intervalo QTc, é recomendada uma monitorização mais frequente do ECG. O ECG deve ser repetido se apresentar alterações. As alterações devem ser tratadas de imediato e devem ser consideradas modificações da dose (ver secções 4.2 e 4.5).

### Acontecimentos adversos relacionados com os músculos

No Estudo 1, foram observados espasmos musculares em 22,6% dos doentes tratados com Daurismo e citarabina em dose baixa comparativamente a 4,8% dos doentes tratados com citarabina em dose baixa em monoterapia.

Todos os doentes que iniciam tratamento com Daurismo têm de ser informados sobre o risco de acontecimentos adversos relacionados com os músculos. Têm de ser instruídos a comunicar imediatamente qualquer dor, sensibilidade ou fraqueza muscular inexplicável que ocorra durante o tratamento com Daurismo ou caso os sintomas persistam após a descontinuação do tratamento.

Os níveis de CK sérica devem ser medidos antes do início do tratamento com Daurismo e posteriormente conforme indicado clinicamente (por ex., se forem notificados sinais e sintomas musculares). Recomenda-se o controlo do aumento de CK de alto grau com base nos padrões de prática clínica e seguindo orientações de tratamento apropriadas. Devem ser seguidas as recomendações sobre modificação ou gestão da dose (ver secção 4.2).

### Compromisso renal

Os doentes com compromisso renal preexistente ou fatores de risco de disfunção renal devem ser cuidadosamente monitorizados. A função renal deve ser avaliada antes do início do tratamento e, pelo menos, uma vez por semana durante o primeiro mês de tratamento com Daurismo. Os eletrólitos e a função renal devem ser monitorizados uma vez por mês durante todo o período de tratamento (ver secção 4.2).

### Excipientes

#### *Intolerância à lactose*

Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.



### *Teor de sódio*

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Efeitos de outros medicamentos na farmacocinética de glasdegib

*In vitro*, o CYP3A4 é responsável pela maior parte da depleção de glasdegib e contribuiu para a formação de outros metabolitos oxidativos menores, com o CYP2C8 e a UGT1A9 a desempenharem uma função inferior no metabolismo de glasdegib.

### *Substâncias que podem aumentar a concentração plasmática de glasdegib*

#### Inibidores do CYP3A4

O cetoconazol, um inibidor potente do CYP3A4, numa dose de 400 mg uma vez por dia durante 7 dias, aumentou a média da área sob a curva ( $AUC_{inf}$ ) em ~2,4-vezes e a concentração plasmática máxima ( $C_{max}$ ) em 40% de uma dose única oral de 200 mg de glasdegib em indivíduos saudáveis. Deve-se ter cuidado ao administrar concomitantemente com inibidores potentes do CYP3A4 (por ex., boceprevir, cobicistate, conivaptan, itraconazol, cetoconazol, posaconazol, telaprevir, troleandomicina, voriconazol, ritonavir, toranja ou sumo de toranja) uma vez que pode ocorrer um aumento da concentração plasmática de glasdegib. Se possível, recomenda-se um medicamento concomitante alternativo sem potencial de inibição ou com potencial de inibição mínimo do CYP3A4 (ver secção 4.4).

#### Medicamentos que alteram o pH gástrico

A coadministração de uma dose única de 100 mg de glasdegib em jejum com doses múltiplas do inibidor da bomba de prótons (IBP), rabeprazol, resultou na ausência de alteração na exposição plasmática ao glasdegib (rácio  $AUC_{inf}$ : 100,6%). É permitida a administração concomitante de glasdegib com agentes redutores do ácido (incluindo IBP, antagonistas dos recetores H2 e antiácidos de ação local).

### *Substâncias que podem diminuir a concentração plasmática de glasdegib*

#### Indutores do CYP3A4

A rifampicina, um indutor potente do CYP3A4, administrada numa dose de 600 mg uma vez por dia durante 11 dias, diminuiu a média da área sob a curva ( $AUC_{inf}$ ) em 70% e a  $C_{max}$  em 35% de uma dose única de 100 mg de glasdegib em indivíduos saudáveis. A utilização concomitante com indutores potentes do CYP3A4 (por ex., rifampicina, carbamazepina, enzalutamida, mitotano, fenitoína e hipericão) deve ser evitada, uma vez que é provável que diminua as concentrações plasmáticas de glasdegib.

As simulações realizadas utilizando modelos farmacocinéticos de base fisiológica sugeriram que a coadministração de efavirenz (um indutor moderado do CYP3A4) com glasdegib diminuía a  $AUC_{inf}$  de glasdegib em 55% e a  $C_{max}$  em 25%. A utilização concomitante de indutores moderados do CYP3A4 (por ex., bosentano, efavirenz, etravirina, modafinil, nafcilina) deve ser evitada, uma vez que estes também podem diminuir as concentrações plasmáticas de glasdegib (ver secção 4.4). Se não for possível evitar a utilização concomitante de indutores moderados do CYP3A4, a dose de Daurismo deve ser aumentada (ver secção 4.2).

## Efeito de glasdegib na farmacocinética de outros medicamentos

### *Interações farmacodinâmicas*

#### Medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT

Glasdegib pode prolongar o intervalo QT. Por conseguinte, a utilização concomitante de glasdegib com outros medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT ou induzir *torsades de pointes* deve ser cuidadosamente considerada (ver secções 4.2 e 4.4).

### Interações farmacocinéticas

#### *Transportadores de fármacos*

Estudos *in vitro* indicaram que glasdegib pode ter potencial para inibir o transporte mediado pela glicoproteína P (P-gp, trato gastrointestinal [GI]) e pela proteína resistente ao cancro da mama (BCRP, sistemicamente e no trato GI) em concentrações clinicamente relevantes. Por conseguinte, devem ser usados com precaução substratos da P-gp (por exemplo, digoxina) ou da BCRP com índice terapêutico estreito em combinação com glasdegib.

#### *Estudos in vitro de inibição dos transportadores*

Os estudos *in vitro* indicaram que glasdegib pode ter o potencial de inibir a (MATE)1 e MATE2K em concentrações clinicamente relevantes.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Mulheres com potencial para engravidar/métodos contraceptivos em homens e mulheres

Se Daurismo for utilizado em mulheres com potencial para engravidar, estas mulheres devem ser aconselhadas a evitar engravidar. O estado de gravidez das doentes com potencial para engravidar deve ser verificado antes de se iniciar o tratamento. Se a doente engravidar enquanto estiver a tomar Daurismo, a doente deve ser informada sobre o potencial perigo para o feto.

Com base no seu mecanismo de ação e nos resultados dos estudos de desenvolvimento embrionário em animais, Daurismo pode causar efeitos nefastos no feto quando administrado a mulheres grávidas. As mulheres com potencial para engravidar que estejam a receber este medicamento devem utilizar sempre métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Daurismo e durante, pelo menos, 30 dias após a última dose. Se uma doente engravidar, ou suspeita que pode estar grávida durante o tratamento com Daurismo ou durante os 30 dias após a última dose, deve informar imediatamente o seu prestador de cuidados de saúde (ver secção 4.4).

#### *Homens*

Glasdegib pode estar presente no sêmen. Os doentes do sexo masculino não devem doar sêmen durante o tratamento com Daurismo e durante, pelo menos, 30 dias após a última dose. Os doentes do sexo masculino com parceiras do sexo feminino devem ser informados sobre o potencial risco de exposição através do sêmen e aconselhados a utilizar sempre um método contraceptivo eficaz, incluindo preservativos (com espermicida, se disponível), mesmo após uma vasectomia, de modo a evitar a exposição de uma parceira grávida ou de uma parceira com potencial para engravidar durante o tratamento com Daurismo e durante, pelo menos, 30 dias após a última dose. Os doentes do sexo masculino têm de informar imediatamente o seu prestador de cuidados de saúde caso a sua parceira engravide durante o tratamento com Daurismo ou durante os 30 dias após a última dose (ver secção 4.4).

### Gravidez

Não há dados de utilização de Daurismo em mulheres grávidas. Com base no seu mecanismo de ação e nos resultados dos estudos de toxicidade de desenvolvimento embrionário em animais, glasdegib pode causar efeitos nefastos no feto quando administrado a mulheres grávidas (ver secção 5.3). Daurismo não deve ser utilizado durante a gravidez nem em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos (ver secção 4.4).

## Amamentação

Não foram realizados estudos em humanos para avaliar o efeito de glasdegib na produção de leite, sobre a sua presença no leite materno ou sobre os seus efeitos no lactente. Desconhece-se se glasdegib e os seus metabolitos são excretados no leite humano. Dado o potencial de glasdegib para reações adversas graves em lactentes, a amamentação é contraindicada durante o tratamento com Daurismo e durante, pelo menos, uma semana após a última dose (ver secção 5.3).

## Fertilidade

Com base em resultados de segurança não clínicos, glasdegib tem o potencial de comprometer a função reprodutiva nos homens. Os homens devem procurar aconselhamento sobre a preservação eficaz da fertilidade antes de iniciarem o tratamento com Daurismo. Com base no seu mecanismo de ação, Daurismo pode prejudicar a fertilidade feminina (ver secção 5.3).

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Daurismo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. No entanto, os doentes que sintam fadiga ou outros sintomas (por ex., câibras musculares, dor, náuseas) que afetem a capacidade de reagir normalmente, durante o tratamento com Daurismo, devem ter cuidado ao conduzir ou utilizar máquinas.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança global de Daurismo baseia-se nos dados de estudos clínicos, incluindo do Estudo 1 em 84 doentes com LMA (N=75) e SMD de alto risco (N=9). A exposição mediana ao Daurismo em todo o conjunto de dados foi de 75,5 dias.

As reações adversas notificadas mais frequentemente em doentes que receberam tratamento com Daurismo foram anemia (45,2%), hemorragia (45,2%), neutropenia febril (35,7%), náuseas (35,7%), diminuição do apetite (33,3%), fadiga (30,9%), espasmos musculares (30,9%), trombocitopenia (30,9%), pirexia (29,7%), diarreia (28,5%), pneumonia (28,5%), disgeusia (26,1%), edema periférico (26,1%), obstipação (25,0%), dor abdominal (25,0%), erupção cutânea (25,0%), dispneia (25,0%), vômitos (21,4%) e perda de peso (20,2%).

As reações adversas notificadas mais frequentemente que levaram à redução da dose em doentes a receber Daurismo foram espasmos musculares (4,7%), fadiga (3,5%), neutropenia febril (3,5%), anemia (2,3%), trombocitopenia (2,3%) e eletrocardiograma com prolongamento do intervalo QT (2,3%). As reações adversas notificadas mais frequentemente que levaram à descontinuação permanente em doentes a receber tratamento com Daurismo foram pneumonia (5,9%), neutropenia febril (3,5%) e náuseas (2,3%).

#### Lista tabelada de reações adversas

A Tabela 6 apresenta as reações adversas notificadas com Daurismo. As reações adversas estão listadas por classe de sistemas de órgãos e categoria de frequência. As categorias de frequência são definidas como: muito frequente ( $\geq 1/10$ ) e frequente ( $\geq 1/100, < 1/10$ ). Em cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de frequência de todos os graus.

**Tabela 6: Reações adversas notificadas em estudos clínicos (N=84)**

Classe de sistemas de órgãos	Termo preferido	Todos os graus		
		Frequência	Todos os graus (%)	Grau ≥ 3 (%)
Infeções e infestações	Pneumonia	Muito frequente	28,5	23,8
	Sepsis	Frequente	5,9	5,9
	Infeção do trato urinário	Frequente	5,9	1,1
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia	Muito frequente	45,2	41,6
	Neutropenia febril	Muito frequente	35,7	35,7
	Trombocitopenia	Muito frequente	30,9	30,9
	Neutropenia	Muito frequente	15,4	11,9
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diminuição do apetite	Muito frequente	33,3	3,5
Doenças do sistema nervoso	Disgeusia <sup>a</sup>	Muito frequente	26,1	0,0
Cardiopatias	Eletrocardiograma com prolongamento do intervalo QT <sup>b</sup>	Frequente	8,3	3,5
	Fibrilhação auricular	Frequente	7,1	2,3
Vasculopatias	Hemorragias <sup>c</sup>	Muito frequente	45,2	11,9
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia	Muito frequente	25,0	7,1
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Muito frequente	35,7	2,3
	Diarreia	Muito frequente	28,5	4,7
	Obstipação	Muito frequente	25,0	1,1
	Dor abdominal <sup>d</sup>	Muito frequente	25,0	0,0
	Vômitos	Muito frequente	21,4	2,3
	Estomatite	Frequente	4,7	0,0
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea <sup>e</sup>	Muito frequente	25,0	2,3
	Alopecia	Muito frequente	10,7	0,0
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Espasmos musculares <sup>f</sup>	Muito frequente	30,9	5,9
	Artralgia	Muito frequente	11,9	0,0
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga	Muito frequente	30,9	14,2
	Perda de peso	Muito frequente	20,2	2,3
	Pirexia	Muito frequente	29,7	2,3
	Edema periférico	Muito frequente	26,1	0,0
Exames complementares de diagnóstico	Diminuição da contagem de plaquetas	Muito frequente	16,6	16,6
	Diminuição da contagem de leucócitos	Muito frequente	15,4	13,0
	Diminuição da contagem de neutrófilos	Muito frequente	13,0	13,0

<sup>a</sup>. Disgeusia inclui os seguintes termos preferidos: disgeusia, ageusia.

<sup>b</sup>. Eletrocardiograma com prolongamento do intervalo QT inclui os seguintes termos preferidos: eletrocardiograma com prolongamento do intervalo QT, taquicardia ventricular.

<sup>c</sup>. Hemorragias inclui os seguintes termos preferidos: petéquias, epistaxe, contusão, hematoma, hemorragia intracraniana, púrpura, hemorragia retal, hemorragia anal, equimoses, hemorragia gastrointestinal, hemorragia gengival, hematúria, hemorragia, hemorragia oral, hemorragia cerebral, hemorragia conjuntival, contusão ocular, hemorragia ocular, hemorragia gástrica, hematémese, hemoptise, hemorragia hemorroidal, hematoma no local do implante, equimose no local da injeção, hematoma retroperitoneal, hemorragia subaracnoideia e púrpura trombocitopénica trombótica, hemorragia traqueal, hemorragia uretral.

<sup>d</sup>. Dor abdominal inclui os seguintes termos preferidos: dor abdominal, dor abdominal superior, dor abdominal inferior.

<sup>e</sup>. Erupção cutânea inclui os seguintes termos preferidos: eritema, prurido, erupção cutânea, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea pruriginosa.

<sup>f</sup>. Espasmos musculares inclui os seguintes termos preferidos: contrações musculares involuntárias, espasmos musculares, rigidez muscular, dor musculoesquelética, mialgia.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Espasmos musculares*

No Estudo 1, foram notificados espasmos musculares (todos os graus) em 22,6% dos doentes no grupo de tratamento com Daurismo e citarabina em dose baixa, comparativamente a 4,8% dos doentes no grupo de tratamento com citarabina em dose baixa em monoterapia. Foram notificados espasmos musculares de grau 3 e 4 em 4,7% dos doentes no grupo de tratamento com Daurismo e citarabina em dose baixa, comparativamente a nenhum doente no grupo de tratamento com citarabina em dose baixa em monoterapia.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas **através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

## **4.9 Sobredosagem**

Não existe um antídoto específico para Daurismo. O tratamento da sobredosagem com Daurismo deve consistir no tratamento sintomático e na monitorização do ECG.

Em estudos clínicos, glasdegib foi administrado em doses até 640 mg/dia. As toxicidades limitantes da dose notificadas foram náuseas, vômitos, desidratação, hipotensão, fadiga, tonturas, hipoxia, derrame pleural e edema periférico.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, outros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XX63

#### Mecanismo de ação

Glasdegib é um inibidor da via de transdução do sinal de Hedgehog (Hh) que se liga à Smoothed (SMO), uma proteína transmembranar, levando à diminuição da atividade do fator de transcrição do Oncogene Associado ao Glioma (GLI) e da sinalização da via a jusante. A sinalização da via Hh é necessária para manter uma população de células estaminais leucémicas (LSC). Assim, a ligação de glasdegib à SMO e a sua inibição reduz os níveis de GLI1 nas células de LMA e o potencial de início leucémico das células de LMA. A sinalização da via Hh também está envolvida na resistência à quimioterapia e à terapêutica alvo. Num modelo pré-clínico de LMA, glasdegib em combinação com citarabina em dose baixa inibiu o aumento do tamanho do tumor numa extensão superior

comparativamente a glasdegib ou à citarabina em dose baixa em monoterapia. No entanto, o mecanismo de ação da combinação não é totalmente compreendido.

### Eletrofisiologia cardíaca

O prolongamento do intervalo QT corrigido (QTc) para a frequência cardíaca tem sido observado em doentes tratados com Daurismo com doses supraterapêuticas de > 270 mg. O efeito da administração de glasdegib no intervalo QT corrigido foi avaliado num estudo aleatorizado, de dose única, em dupla ocultação, cruzado de 4 vias, controlado por placebo e por moxifloxacina (em aberto) em 36 indivíduos saudáveis. Em concentrações plasmáticas terapêuticas (obtidas com uma dose única de 150 mg), a maior alteração no intervalo QT corrigido ajustado ao placebo e aos valores basais foi de 8,03 mseg (IC 90%: 5,85; 10,22 mseg). Com aproximadamente o dobro da concentração terapêutica (supraterapêutica, alcançada com uma dose única de 300 mg), a alteração no intervalo QTc foi de 13,43 mseg (IC 95%: 11,25; 15,61 mseg). A moxifloxacina (400 mg), utilizada como controlo positivo, demonstrou uma alteração média do QTc comparativamente aos valores basais de 13,87 mseg. Nenhum dos participantes cumpriu o critério categórico de intervalo QT corrigido absoluto  $\geq$  480 mseg ou um aumento em relação aos valores basais no intervalo QT corrigido  $\geq$  30 mseg depois de receber qualquer tratamento. Nenhuma das alterações no ECG foi considerada clinicamente significativa ou notificada como acontecimento adverso pelo investigador (ver secção 4.4).

Adicionalmente, foram realizados ECG em série e em triplicado, após uma dose única e doses múltiplas, para avaliar o efeito de glasdegib em monoterapia no intervalo QT corrigido, em 70 doentes com cancro avançado (5 mg a 640 mg uma vez por dia). Com base na análise da exposição-resposta, a alteração média estimada em relação aos valores basais no intervalo QTc foi de 5,30 mseg (IC 95%: 4,40; 6,24 mseg) na  $C_{max}$  média observada no estado estacionário, após a administração da dose recomendada de 100 mg uma vez por dia de glasdegib.

### Eficácia e segurança clínicas

Daurismo em combinação com citarabina em dose baixa foi investigado num estudo multicêntrico, aleatorizado e aberto de Fase 2 (Estudo 1) num total de 132 doentes, que incluiu 116 doentes com LMA *de novo* ou secundária não tratada previamente e que não eram elegíveis para receber quimioterapia intensiva, conforme definido pelo cumprimento de pelo menos um dos seguintes critérios: a) idade > 75 anos, b) doença cardíaca grave, c) estado de desempenho do Grupo Oncológico Cooperativo do Leste (Eastern Cooperative Oncology Group - ECOG) de 2, ou d) creatinina sérica basal > 1,3 mg/dl. Os doentes foram aleatorizados na proporção de 2:1 para receber Daurismo (100 mg por via oral uma vez por dia) e citarabina em dose baixa (20 mg por via subcutânea (SC) duas vezes por dia nos dias 1 a 10 do ciclo de 28 dias) (n=78) ou citarabina em dose baixa em monoterapia (n=38) em ciclos de 28 dias até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Os doentes foram estratificados na aleatorização por prognóstico do fator de risco (bom/intermédio ou mau) com base na citogenética.

As características demográficas e da doença no início do tratamento são apresentadas na Tabela 7. Os dois grupos de tratamento eram, no geral, equilibrados em relação às características demográficas e da doença no início do tratamento. Em ambos os braços, 40% dos doentes com LMA tinham um risco citogenético baixo e 60% tinham um risco citogenético bom/intermédio.

A eficácia foi estabelecida por uma melhoria na sobrevivência global (SG, definida desde a data da aleatorização até à morte por qualquer causa) no grupo de tratamento com Daurismo e citarabina em dose baixa, comparativamente à citarabina em dose baixa em monoterapia. Após um seguimento mediano de aproximadamente 20 meses com 81% de óbitos observados, o grupo de tratamento com Daurismo e citarabina em dose baixa foi superior à citarabina em dose baixa em monoterapia em doentes com LMA (Figura 1). Os resultados da eficácia são apresentados na Tabela 8.

**Tabela 7. Características demográficas e da doença no início do tratamento em doentes com LMA**

<b>Características demográficas e da doença</b>	<b>Daurismo e citarabina em dose baixa (N=78)</b>	<b>Citarabina em dose baixa em monoterapia (N=38)</b>
<b>Demografia</b>		
<b>Idade</b>		
Mediana (Mín., Máx.) (Anos)	77 (64, 92)	76 (58, 83)
≥ 75 anos N (%)	48 (62)	23 (61)
<b>Género, N (%)</b>		
Masculino	59 (76)	23 (61)
Feminino	19 (24)	15 (39)
<b>Raça, N (%)</b>		
Caucasiano	75 (96)	38 (100)
Negro ou afro-americano	1 (1)	0 (0)
Asiático	2 (3)	0 (0)
<b>Características da doença</b>		
<b>Histórico da doença, N (%)</b>		
LMA <i>de novo</i>	38 (49)	18 (47)
LMA secundária	40 (51)	20 (53)
<b>Utilização anterior de agente hipometilante (decitabina ou azacitidina), N (%)</b>	11 (14)	6 (16)
<b>ECOG PS<sup>a</sup>, N (%)</b>		
0 a 1	36 (46)	20 (53)
2	41 (53)	18 (47)
<b>Estado de risco citogenético, N (%)</b>		
Bom/Intermédio	49 (63)	21 (55)
Mau	29 (37)	17 (45)
<b>Doença cardíaca grave no início do tratamento, N (%)</b>	52 (67)	20 (53)
<b>Creatinina sérica no início do tratamento &gt; 1,3 mg/dl, N (%)</b>	15 (19)	5 (13)

Abreviaturas: LMA = leucemia mieloide aguda; ECOG PS = Estado de desempenho do Grupo Oncológico Cooperativo do Leste; N = número de doentes.

<sup>a</sup>Não foi notificado um ECOG PS no início do tratamento para um doente no grupo de tratamento com Daurismo e citarabina em dose baixa.

**Tabela 8. Resultados da eficácia na LMA do Estudo 1**

<b>Parâmetro de avaliação/população do estudo</b>	<b>Daurismo e citarabina em dose baixa</b>	<b>Citarabina em dose baixa em monoterapia</b>
<b>SG na população do estudo com LMA</b>	N=78	N=38
Mediana da sobrevivência, meses (IC 95%)	8,3 (4,7; 12,2)	4,3 (1,9; 5,7)
Razão de riscos (IC 95%) <sup>a</sup>	0,463 (0,299; 0,717)	
Valor <i>p</i> <sup>b</sup>	0,0002	
<b>SG na população do estudo com LMA <i>de novo</i></b>	N=38	N=18
Mediana da sobrevivência, meses (IC 95%)	6,6 (3,7; 12,4)	4,3 (1,3; 10,7)
Razão de risco (IC 95%) <sup>a</sup>	0,670 (0,362; 1,239)	
Valor <i>p</i> <sup>b</sup>	0,0991	
<b>SG na população do estudo com LMA secundária</b>	N=40	N=20
Mediana da sobrevivência, meses (IC 95%)	9,1 (4,4; 16,5)	4,1 (1,5; 6,4)
Razão de riscos (IC 95%) <sup>a</sup>	0,287 (0,151; 0,548)	
Valor <i>p</i> <sup>b</sup>	< 0,0001	
<b>Grupo de risco citogenético bom/intermédio</b>	N=49	N=21
Mediana da sobrevivência, meses (IC 95%)	11,1 (7,1; 14,9)	4,4 (1,8; 8,7)
Razão de riscos (IC 95%) <sup>a</sup>	0,417 (0,233; 0,744)	
Valor <i>p</i> <sup>b</sup>	0,0011	
<b>Grupo de risco citogenético mau</b>	N=29	N=17
Mediana da sobrevivência, meses (IC 95%)	4,4 (3,4; 9,1)	3,1 (1,1; 6,4)
Razão de riscos (IC 95%) <sup>a</sup>	0,528 (0,273; 1,022)	
Valor <i>p</i> <sup>b</sup>	0,0269	

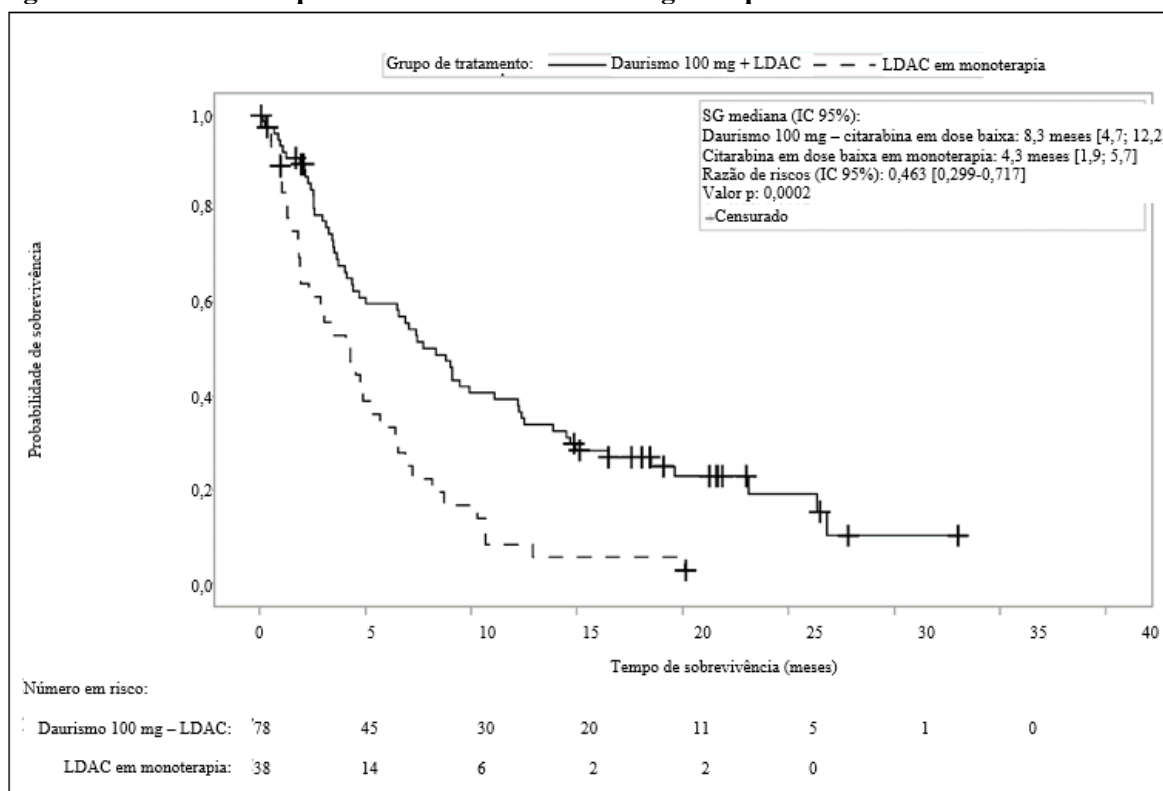
Abreviaturas: LMA = leucemia mieloide aguda; IC = intervalo de confiança; N = número de doentes; SG = sobrevivência global.

<sup>a</sup>. Razão de riscos (Daurismo com citarabina em dose baixa/ citarabina em dose baixa em monoterapia) baseada no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado por estrato de prognóstico.

<sup>b</sup>. valor *p* unilateral do teste de log-rank estratificado com base no risco citogenético.



**Figura 1. Gráfico de Kaplan-Meier da sobrevivência global para doentes com LMA**



Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; LDAC = citarabina em dose baixa; SG = sobrevivência global.

A melhoria na SG foi consistente entre subgrupos pré-especificados por risco citogenético.

Com base na resposta notificada pelo investigador, foi alcançada uma taxa de resposta completa (RC) numericamente superior (definida como contagem absoluta de neutrófilos  $\geq 1.000/\mu\text{l}$ , contagem de plaquetas  $\geq 100.000/\mu\text{l}$ , blastos na medula óssea  $< 5\%$ , independente de transfusão e sem doença extramedular) nos doentes com LMA do grupo de tratamento com Daurismo e citarabina em dose baixa (17,9% [IC 95%: 9,4%, 26,5%]) versus o grupo de tratamento com citarabina em dose baixa em monoterapia (2,6% [IC 95%: 0,0%, 7,7%]).

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Daurismo em todos os subgrupos da população pediátrica com LMA em tratamento (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

Após uma dose única de 100 mg de glasdegib, a concentração plasmática máxima é rapidamente alcançada com um  $T_{\text{max}}$  mediano de 2 horas. Após repetição da dose de 100 mg uma vez por dia até ao estado estacionário, o  $T_{\text{max}}$  mediano de glasdegib variou entre aproximadamente 1,3 horas e 1,8 horas.

### Efeito dos alimentos

Após administração oral dos comprimidos de glasdegib, a biodisponibilidade absoluta média é de 77,1% comparativamente à administração intravenosa. A administração de glasdegib com uma refeição rica em gorduras e calorias resultou numa exposição ( $AUC_{\text{inf}}$ ) 16% inferior comparativamente ao jejum noturno. O impacto dos alimentos na farmacocinética do glasdegib não é considerado clinicamente relevante. Glasdegib pode ser administrado com ou sem alimentos.

Após uma dosagem de 100 mg de glasdegib uma vez por dia, a média (coeficiente de variação, %CV) da  $C_{max}$  de glasdegib foi de 1.252 ng/ml (44%) e a  $AUC_{tau}$  foi de 17.210 ng•h/ml (54%) em doentes com cancro.

### Distribuição

A ligação do glasdegib às proteínas plasmáticas humanas é de 91% *in vitro*. A média (% do CV) do volume de distribuição aparente ( $V_z/F$ ) foi de 188 (20) l após uma dose única de 100 mg de glasdegib em doentes com neoplasias hematológicas.

### Biotransformação

As vias metabólicas principais de glasdegib consistiam em N-desmetilação, glucuronidação, oxidação e desidrogenação. No plasma, os metabolitos N-desmetilo e N-glucuronídeo de glasdegib representavam 7,9% e 7,2% da radioatividade circulante, respetivamente. Outros metabolitos no plasma representavam individualmente < 5% da radioatividade circulante.

### *Estudos de interação in vitro*

#### *Inibição e indução do CYP in vitro*

Estudos *in vitro* indicam que glasdegib não é um inibidor do CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4/5 em concentrações clinicamente relevantes. Estudos *in vitro* indicaram que glasdegib não é um indutor do CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4 em concentrações clinicamente relevantes.

#### *Estudos in vitro de inibição da UGT*

Estudos *in vitro* indicam que glasdegib não é um inibidor da uridina difosfato glucuronosiltransferase (UGT)1A4, UGT1A6, UGT2B7 e UGT2B15 em concentrações clinicamente relevantes. Glasdegib pode ter o potencial de inibir a UGT1A1 e possivelmente a UGT1A9. No entanto, não são esperadas interações medicamentosas clinicamente relevantes.

#### *Estudos in vitro de inibição do transportador de aniões e catiões orgânicos*

Estudos *in vitro* indicam que glasdegib não é um inibidor do polipeptídeo transportador de aniões orgânicos (OATP)1B1, OATP1B3, do transportador de aniões orgânicos (OAT)1, OAT3 e do transportador de catiões orgânicos (OCT)2 em concentrações clinicamente relevantes.

### Eliminação

A semivida média ( $\pm$  DP) plasmática de glasdegib foi de  $17,4 \pm 3,7$  horas após uma dose única de 100 mg de glasdegib em doentes. A média geométrica da depuração oral após doses múltiplas foi de 6,45 l/h. Após administração oral de uma dose de 100 mg de glasdegib radiomarcada em indivíduos saudáveis, uma média de 48,9% e 41,7% da radioatividade administrada com a dose foi recuperada na urina e nas fezes, respetivamente. A média geral do balanço de massa da radioatividade administrada na dose nas excreções foi de 90,6%. Glasdegib inalterado foi o principal componente no plasma humano, representando 69,4% do total do material relacionado com o fármaco. Glasdegib inalterado recuperado na urina e nas fezes representou 17,2% e 19,5% da dose, respetivamente.

### Linearidade/não linearidade

A exposição sistémica a glasdegib no estado estacionário ( $C_{max}$  e  $AUC_{tau}$ ) aumentou de forma proporcional à dose no intervalo de dosagem de 5 mg a 600 mg uma vez por dia.

## Populações especiais

### *Compromisso hepático*

Os dados de um estudo farmacocinético específico demonstraram que as exposições plasmáticas a glasdegib total ( $AUC_{inf}$  e  $C_{max}$ ) foram semelhantes entre indivíduos com função hepática normal e indivíduos com compromisso hepático moderado (Classe B de *Child-Pugh*), enquanto que os valores médios geométricos de  $AUC_{inf}$  e  $C_{max}$  foram 24% e 42% mais baixos, respetivamente, para os participantes com compromisso hepático grave (Classe C de *Child-Pugh*), comparativamente ao grupo de função hepática normal. A exposição a glasdegib não ligado ( $AUC_{inf}$  não ligada) aumentou 18% e 16%, respetivamente, nos participantes com compromisso moderado e grave. A exposição máxima de glasdegib não ligado ( $C_{max}$  não ligada) aumentou 1%, para o compromisso hepático moderado e diminuiu 11% para o compromisso hepático grave, comparativamente aos participantes com função hepática normal. Estas alterações não são consideradas clinicamente relevantes.

### *Compromisso renal*

Os dados de um estudo farmacocinético específico em indivíduos com diferentes graus de compromisso da função renal indicam que a exposição total a glasdegib ( $AUC_{inf}$ ) aumentou 105% e 102% com compromisso renal moderado ( $30 \text{ ml/min} \leq \text{TFGe} < 60 \text{ ml/min}$ ), e grave ( $\text{TFGe} < 30 \text{ ml/min}$ ), respetivamente, comparativamente aos participantes com função renal normal ( $\text{TFGe} \geq 90 \text{ ml/min}$ ). A exposição máxima a glasdegib ( $C_{max}$ ) aumentou 37% e 20% nos participantes com compromisso renal moderado e grave, respetivamente, comparativamente a participantes com função renal normal. Estas alterações não são consideradas clinicamente relevantes.

### *Idosos*

Nos doentes no grupo de tratamento com Daurismo e citarabina em dose baixa ( $n=88$ ; Estudo 1), 97,7% dos doentes tinham uma idade igual ou superior a 65 anos e 60,2% dos doentes tinham uma idade igual ou superior a 75 anos. O Estudo 1 não incluiu um número suficiente de doentes com idade inferior a 65 anos para determinar as diferenças nas reações adversas notificadas por doentes com idade superior a 65 anos.

### *Idade, raça, género e peso corporal*

Os dados em doentes com idade inferior a 65 anos são limitados. As análises de farmacocinética populacional em doentes adultos ( $n=269$ ) indicam que não existem efeitos clinicamente relevantes da idade, género, raça e peso corporal na farmacocinética de glasdegib.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os resultados nos principais órgãos-alvo após administração oral repetida de glasdegib em ratos e cães durante 26 e 39 semanas, respetivamente, incluíram o rim (degeneração/necrose) no rato e cão, o fígado (necrose/inflamação) apenas no cão, os testículos (degeneração), os dentes incisivos em crescimento (necrose/quebra), os ossos em crescimento (fecho parcial a total da epífise) e o nervo periférico (degeneração axonal) apenas no rato. Observações clínicas adicionais de alopecia, perda de peso e tremores/espasmos musculares, efeitos conhecidos da classe dos inibidores da SMO, foram identificadas em ambas as espécies. Estas toxicidades sistémicas foram geralmente dose dependentes e observadas com exposições que variaram entre aproximadamente  $< 0,03$  a 8 vezes a exposição clinicamente relevante, com base na comparação não clínica a clínica da  $AUC$  não ligada observada com a dose clínica recomendada de 100 mg uma vez por dia.

Foi demonstrada a reversibilidade total das toxicidades no rim (degeneração/necrose), no nervo periférico (degeneração axonal), nos túbulos seminíferos (degeneração testicular) e as observações clínicas de tremores/espasmos musculares, após 16 semanas de recuperação, enquanto que foi demonstrada recuperação parcial no fígado (necrose/inflamação). As observações de alopecia, efeitos nos ossos e dentes e hipospermatogénese testicular não recuperaram. Adicionalmente, foi identificado prolongamento do intervalo QTc em cães monitorizados por telemetria com exposições de  $C_{max}$  não ligada de aproximadamente 4 vezes a exposição de  $C_{max}$  não ligada observada com a dose clínica recomendada de 100 mg uma vez por dia.

Glasdegib não foi mutagénico *in vitro* no ensaio de mutação reversa bacteriana (Ames) e não foi clastogénico no ensaio de aberração cromossómica *in vitro* em linfócitos humanos. Glasdegib não foi clastogénico nem aneugénico no ensaio dos micronúcleos de rato.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com glasdegib.

Nos estudos de toxicidade por dose repetida em ratos, os resultados observados no trato reprodutivo masculino incluíram alterações adversas testiculares com doses de glasdegib  $\geq 50$  mg/kg/dia e consistiram de hipospermatogénese mínima a grave, caracterizada por perda parcial a completa de espermatogónias, espermátocitos e espermátídios e degeneração testicular. A hipospermatogénese não recuperou, enquanto que a degeneração testicular recuperou. A dose com a qual foram observados efeitos adversos testiculares em ratos macho foi identificada como sendo de 50 mg/kg/dia, com exposições sistémicas correspondentes que eram aproximadamente 8 vezes as associadas à exposição em humanos, observada com a dose de 100 mg uma vez por dia (com base na AUC não ligada nas respetivas espécies). A margem de segurança do NOAEL (10 mg/kg/dia) é de 0,6. Por conseguinte, inferior à clinicamente relevante.

Nos estudos de toxicidade de desenvolvimento embriofetal realizados em ratos e coelhos, glasdegib foi intensamente tóxico para o conceito, tal como evidenciado pela completa reabsorção e/ou aborto de fetos e efeitos teratogénicos com níveis de dose mais baixos. Os efeitos teratogénicos incluíram malformações craniofaciais, malformações dos membros, patas/dedos, tronco e cauda, dilatação do cérebro, mau posicionamento/malformação dos olhos, cabeça deformada, língua pequena, ausência do palato, dentes e vísceras, hérnia diafragmática, edema, tronco arterioso persistente, defeitos cardíacos, ausência de pulmão, ausência de traqueia, anomalias das costelas e vértebras e estruturas malformadas ou ausentes no esqueleto apendicular (especialmente os ossos longos). Foram observadas malformações de desenvolvimento graves com exposições sistémicas maternas inferiores à exposição relevante em humanos, com a dose recomendada de 100 mg uma vez por dia.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Carboximetilamido sódico  
Celulose microcristalina (E460(i))  
Hidrogenofosfato de cálcio (anidro) (E341ii)  
Estearato de magnésio (E470b)

#### Revestimento

Lactose mono-hidratada  
Hipromelose (E464)  
Dióxido de titânio (E171)  
Macrogol (E1521)  
Triacetina (E1518)  
Óxido de ferro amarelo (E172)  
Óxido de ferro vermelho (E172) (apenas comprimidos de 100 mg)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos.

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blister de PVC (cloreto de polivinilo) selado com folha de alumínio contendo 10 comprimidos revestidos por película, ou frasco de polietileno de alta densidade (HDPE) com tampa de polipropileno contendo 30 ou 60 comprimidos revestidos por película.

##### Daurismo 25 mg comprimidos revestidos por película

Uma embalagem contém 60 comprimidos revestidos por película em 6 blisters.  
Uma embalagem contém 60 comprimidos revestidos por película num frasco de HDPE.

##### Daurismo 100 mg comprimidos revestidos por película

Uma embalagem contém 30 comprimidos revestidos por película em 3 blisters.  
Uma embalagem contém 30 comprimidos revestidos por película num frasco de HDPE.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

#### Daurismo 25 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/20/1451/001

EU/1/20/1451/002

#### Daurismo 100 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/20/1451/003

EU/1/20/1451/004

### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Alemanha

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

### **• Medidas adicionais de minimização do risco**

O Titular da AIM deve assegurar que cada Estado Membro onde Daurismo é comercializado, todos os doentes do sexo masculino irão receber através do médico prescriptor um Cartão de Alerta do Doente. O Cartão de Alerta do Doente deve conter as seguintes mensagens chave:

- Glasdegib pode estar presente no sêmen com potencial risco de toxicidade reprodutora e de desenvolvimento
- Devem ser utilizados métodos contraceptivos eficazes (preservativo com espermicida, se disponível), mesmo após uma vasectomia e durante, pelo menos, 30 dias após a última dose devido ao potencial risco de exposição das parceiras de doentes do sexo masculino ao glasdegib através do sêmen

- A importância de informar o prestador de cuidados de saúde assim que houver suspeita de gravidez, pelas doentes ou parceiras de doentes do sexo masculino
- Um lembrete para não doar sêmen durante o tratamento com Daurismo e nos 30 dias após a última dose
- A recomendação de procurar aconselhamento sobre a preservação eficaz da fertilidade em homens antes de iniciarem o tratamento com glasdegib.



**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM – COMPRIMIDOS DE 25 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Daurismo 25 mg comprimidos revestidos por película  
glasdegib

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém maleato de glasdegib equivalente a 25 mg de glasdegib.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose (ver o folheto para mais informações).

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

60 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP:

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1451/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Daurismo 25 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****RÓTULO DO FRASCO – COMPRIMIDOS DE 25 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Daurismo 25 mg comprimidos revestidos por película  
glasdegib

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém maleato de glasdegib equivalente a 25 mg de glasdegib.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose (ver o folheto para mais informações).

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

60 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP:

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1451/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Daurismo 25 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS – COMPRIMIDOS DE 25 MG**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Daurismo 25 mg comprimidos  
glasdegib

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Pfizer Europe MA EEIG (como logótipo do titular da AIM)

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP:

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM – COMPRIMIDOS DE 100 MG**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Daurismo 100 mg comprimidos revestidos por película  
glasdegib

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém maleato de glasdegib equivalente a 100 mg de glasdegib.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose (ver o folheto para mais informações).

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP:

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**



**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1451/004

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Daurismo 100 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO – COMPRIMIDOS DE 100 MG**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Daurismo 100 mg comprimidos revestidos por película  
glasdegib

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém maleato de glasdegib equivalente a 100 mg de glasdegib.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose (ver o folheto para mais informações).

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP:

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1451/003

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Daurismo 100 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS – COMPRIMIDOS DE 100 MG**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Daurismo 100 mg comprimidos  
glasdegib

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Pfizer Europe MA EEIG (como logótipo do titular da AIM)

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP:

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### **Daurismo 25 mg comprimidos revestidos por película** **Daurismo 100 mg comprimidos revestidos por película** glasdegib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

#### **Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Daurismo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Daurismo
3. Como tomar Daurismo
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Daurismo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Daurismo e para que é utilizado**

O Daurismo é um medicamento contra o cancro que contém a substância ativa glasdegib.

O Daurismo é utilizado com outro medicamento contra o cancro, a citarabina, para tratar adultos recém-diagnosticados com um cancro do sangue chamado leucemia mieloide aguda (LMA).

#### **Como atua o Daurismo**

Na LMA, as células cancerígenas chamadas células estaminais, produzem constantemente novas células leucémicas cancerígenas. Daurismo atua através do bloqueio de um processo chave nestas células estaminais, chamado via de Hedgehog (Hh). Isto reduz a sua capacidade de produzir novas células cancerígenas. Ao bloquear a via Hh, Daurismo também pode tornar as células cancerígenas mais sensíveis a um medicamento contra o cancro, a citarabina, utilizado para tratar a LMA. A combinação de Daurismo com o medicamento citarabina pode aumentar o tempo que os doentes poderão viver, ao diminuir o crescimento do cancro e possivelmente aumentar a morte das células cancerígenas.

Se tiver alguma dúvida sobre como Daurismo atua ou porque é que este medicamento lhe foi receitado, pergunte ao seu médico.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Daurismo**

##### **Não tome Daurismo**

- se tem alergia ao glasdegib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

## **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Daurismo

- se você ou a sua parceira tiverem potencial para engravidar (ver secção Gravidez, amamentação e fertilidade).
- se alguma vez teve prolongamento do intervalo QT (uma alteração na atividade elétrica do coração que pode causar ritmos cardíacos irregulares graves) ou se sabe que está em risco de ter a condição.
- se toma outros medicamentos que lhe tenham indicado que podem prolongar o intervalo QT.
- se as análises ao sangue revelarem níveis anormais de eletrólitos (p. ex., cálcio, magnésio, potássio).
- se tiver problemas nos rins.
- se tiver um histórico de câibras ou fraqueza muscular.

Informe o seu médico imediatamente, quando estiver a tomar este medicamento

- se tiver dores nos músculos ou câibras ou fraqueza muscular inexplicáveis durante o tratamento com Daurismo. O seu médico pode necessitar de alterar a sua dose ou interromper o seu tratamento temporária ou permanentemente.

## **Crianças e adolescentes**

Daurismo não deve ser utilizado em doentes com menos de 18 anos de idade.

## **Outros medicamentos e Daurismo**

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos adquiridos sem receita médica e medicamentos à base de plantas. Isto porque Daurismo pode afetar a forma como outros medicamentos atuam. Alguns medicamentos podem afetar a forma como Daurismo atua.

Em particular, os seguintes podem aumentar o risco de efeitos indesejáveis com Daurismo:

- boceprevir – um medicamento utilizado no tratamento da hepatite C.
- cobicistate, ritonavir, telaprevir – medicamentos utilizados no tratamento da infeção pelo VIH.
- itraconazol, cetoconazol, voriconazol, posaconazol – medicamentos utilizados no tratamento de infeções fúngicas.
- troleandomicina – um medicamento utilizado no tratamento de infeções bacterianas.
- conivaptan – um medicamento utilizado para regular o desequilíbrio de água e sais.
- amiodarona, disopiramide, dofetilida, ibutilida, sotalol, quinidina – medicamentos utilizados no tratamento de problemas no coração
- droperidol, haloperidol, pimozida – medicamentos utilizados no tratamento de doenças psicóticas
- moxifloxacina – um medicamento utilizado no tratamento de certos tipos de infeções bacterianas.
- metadona – um medicamento utilizado no tratamento da dor e no tratamento de adição de opióides.

Os seguintes medicamentos podem reduzir a eficácia de Daurismo:

- carbamazepina, fenitoína, antiepiléticos – medicamentos utilizados no tratamento de convulsões ou crises.
- rifampicina – um medicamento utilizado no tratamento da tuberculose (TB).
- Hipericão (*Hypericum perforatum*) – um medicamento à base de plantas utilizado no tratamento da depressão ligeira e da ansiedade.
- enzalutamida – um medicamento utilizado no tratamento do cancro da próstata.
- mitotano – um medicamento utilizado no tratamento do cancro das suprarrenais.
- bosentano – um medicamento utilizado no tratamento da tensão arterial elevada.
- efavirenz, etravirina – medicamentos utilizados no tratamento da infeção pelo VIH.
- modafinil – um medicamento utilizado no tratamento de distúrbios do sono.
- nafcilina - um medicamento utilizado no tratamento de certos tipos de infeções bacterianas.

### **Daurismo com alimentos e bebidas**

Não beba sumo de toranja nem coma toranjas durante o tratamento com Daurismo, uma vez que pode alterar a quantidade de Daurismo no seu corpo.

### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

#### Gravidez

Não pode engravidar enquanto estiver a tomar Daurismo e não pode tomá-lo se estiver grávida. Daurismo pode causar defeitos de nascença graves nos bebés ou resultar na morte do feto.

O seu médico irá dar-lhe informações adicionais sobre os efeitos de Daurismo no feto e irá realizar-lhe um teste de gravidez antes de começar a tomar o medicamento.

Fale imediatamente com o seu médico se você ou a sua parceira engravidar ou suspeitar que pode estar grávida durante o tratamento e durante 30 dias, após a sua última dose de Daurismo. Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

#### Método contraceptivos em mulheres e homens

##### *Mulheres*

Deve utilizar sempre um método contraceptivo eficaz enquanto estiver a tomar Daurismo e durante, pelo menos, 30 dias após a última dose de Daurismo. Fale com o seu médico sobre os métodos contraceptivos adequados para si e para a sua parceira.

##### *Homens*

Os homens devem utilizar sempre métodos contraceptivos eficazes, incluindo preservativos (com espermicida, se disponíveis), mesmo que tenham sido submetidos a uma vasectomia, durante o tratamento com Daurismo e durante, pelo menos, 30 dias após a última dose de Daurismo.

Não deve doar sêmen em momento algum enquanto estiver a tomar Daurismo e durante, pelo menos, até 30 dias após a sua última dose.

#### Amamentação

Não amamente enquanto estiver a tomar Daurismo nem durante a primeira semana após a última dose de Daurismo. Desconhece-se se Daurismo passa para o seu leite materno e se prejudica o seu bebé.

#### Fertilidade

Daurismo pode afetar a fertilidade masculina e feminina. Fale com o seu médico sobre a preservação da fertilidade antes de tomar Daurismo.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Se se sentir cansado, ou se tiver câibras musculares, dores ou náuseas (enjoo) durante o tratamento com Daurismo, tenha especial cuidado quando conduzir e utilizar máquinas.

### **Daurismo contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, Daurismo é praticamente “isento de sódio”.

### **Daurismo contém lactose**

Este medicamento contém lactose (encontrada no leite ou produtos lácteos).

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.



### **3. Como tomar Daurismo**

Tome Daurismo uma vez por dia, aproximadamente à mesma hora todos os dias. Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é de um comprimido de 100 mg, por via oral, uma vez por dia, com ou sem alimentos.

Se sentir determinados efeitos indesejáveis enquanto estiver a tomar Daurismo (ver secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”), o seu médico pode diminuir a dose ou interromper o tratamento, temporária ou permanentemente.

#### **Se vomitar depois de tomar Daurismo**

Se vomitar depois de tomar uma dose de Daurismo, não tome uma dose adicional, tome apenas a dose seguinte à hora habitual.

#### **Se tomar mais Daurismo do que deveria**

Se acidentalmente tomar demasiados comprimidos, informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro imediatamente. Pode necessitar de cuidados médicos urgentes.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Daurismo**

Se se esquecer de tomar um comprimido, tome-o assim que se lembrar, exceto se tiverem passado mais de 10 horas desde a dose programada. Neste caso deve ignorar esta dose. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

#### **Se parar de tomar Daurismo**

Não pare de tomar Daurismo a não ser que o seu médico lhe diga para o fazer.

É importante que tome Daurismo todos os dias, desde que o seu médico lho prescreva. Se não conseguir tomar o medicamento como o seu médico prescreveu, ou se sentir que já não necessita dele, fale imediatamente com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Daurismo pode causar defeitos de nascença graves. Também pode resultar na morte de um bebé antes ou pouco depois de nascer. Não deve engravidar enquanto estiver a tomar este medicamento (ver secção 2, “O que precisa de saber antes de tomar Daurismo”).

Outros efeitos indesejáveis com Daurismo, em combinação com citarabina, incluem:

#### Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas

- níveis baixos de hemoglobina
- hemorragia
- febre
- náuseas
- falta de apetite
- dor muscular
- sensação de cansaço
- diminuição do número de plaquetas no sangue

- diarreia
- pneumonia
- alterações no paladar
- inchaço dos braços e pernas
- prisão de ventre
- dor abdominal (barriga)
- erupção na pele
- falta de ar
- vômitos
- perda de peso
- diminuição do número de glóbulos brancos
- diminuição do número de um tipo de glóbulos brancos (neutrófilos)
- dor nas articulações
- queda de cabelo

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- alterações na atividade elétrica do coração
- palpitações
- infecção no sangue
- sensação de ardor ao urinar e vontade frequente e urgente de urinar (podem ser sintomas de infecção no trato urinário)
- irritação na boca

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

**5. Como conservar Daurismo**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister ou no frasco após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilize este medicamento se a embalagem estiver danificada ou apresentar sinais de adulteração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

**6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

**Qual a composição de Daurismo**

- A substância ativa é o glasdegib.  
Daurismo 25 mg comprimidos revestidos por película: cada comprimido revestido por película contém maleato de glasdegib equivalente a 25 mg de glasdegib.  
Daurismo 100 mg comprimidos revestidos por película: cada comprimido revestido por película contém maleato de glasdegib equivalente a 100 mg de glasdegib.

- Os outros componentes são:  
Núcleo do comprimido: carboximetilamido sódico, celulose microcristalina, hidrogenofosfato de cálcio anidro e estearato de magnésio. Ver a secção 2 “Daurismo contém sódio”.  
Revestimento: lactose mono-hidratada, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, triacetina, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho (apenas comprimidos de 100 mg). Ver secção 2 “Daurismo contém lactose”.

### **Qual o aspeto de Daurismo e conteúdo da embalagem**

#### Daurismo 25 mg comprimidos revestidos por película

- Comprimidos revestidos por película amarelos, redondos e gravados com “Pfizer” num dos lados e “GLS 25” no outro.
- Fornecidos em blisters de 10 comprimidos. Cada embalagem contém 60 comprimidos em 6 blisters ou num frasco de plástico.

#### Daurismo 100 mg comprimidos revestidos por película

- Comprimidos revestidos por película cor de laranja claro, redondos e gravados com “Pfizer” num dos lados e “GLS 100” no outro.
- Fornecidos em blisters de 10 comprimidos. Cada embalagem contém 30 comprimidos em 3 blisters ou num frasco de plástico.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

### **Fabricante**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **Belgique/België/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

#### **Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel. +356 21344610

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς A.E.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**España**

Pfizer S.L.  
Tél: +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

**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

**Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.