

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Daurismo 25 mg filmdragerade tabletter
Daurismo 100 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Daurismo 25 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller glasdegibmaleat motsvarande 25 mg glasdegib.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 1,3 mg laktosmonohydrat.

Daurismo 100 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller glasdegibmaleat motsvarande 100 mg glasdegib.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 5,0 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Daurismo 25 mg filmdragerade tabletter

7 mm rund, gul filmdragerad tablett med "Pfizer" präglad på ena sidan och "GLS 25" på andra sidan.

Daurismo 100 mg filmdragerade tabletter

11 mm rund, svagt orange filmdragerad tablett med "Pfizer" präglad på ena sidan och "GLS 100" på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Daurismo i kombination med lågdos cytarabin är indicerat för behandling av nydiagnostiserad *de novo* akut myeloisk leukemi (AML) eller sekundär AML hos vuxna patienter som inte är lämpliga för standardinduktionskemoterapi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Daurismo ska endast förskrivas av eller under överinseende av en läkare med erfarenhet av användning av läkemedel mot cancer.

Dosering

Den rekommenderade dosen är 100 mg glasdegib en gång dagligen i kombination med cytarabin i låg dos (se avsnitt 5.1). Behandling med glasdegib ska fortsätta så länge patienten får kliniska fördelar av den.

Försenade eller bortglömda doser med glasdegib

Om en dos kräks upp ska ingen ersättningsdos administreras. Patienten ska vänta till nästa planerade dos. Om patienten glömmer att ta en dos eller om den inte tas på den vanliga tidpunkten, ska den tas så snart patienten kommer ihåg den, såvida det inte har gått mer än 10 timmar sedan den planerade doseringstiden. I sådana fall ska patienten hoppa över den bortglömda dosen. Patienten ska inte ta 2 doser samtidigt för att kompensera för den bortglömda dosen.

Dosjustering

Dosjusteringar kan krävas baserat på individuell säkerhet och tolerabilitet. Om en dosreducering krävs ska glasdegibdosen reduceras till 50 mg som tas peroralt en gång dagligen.

Dosjusterings- och hanteringsriktlinjer för specifika biverkningar finns i tabell 1, 2, 3 och 4.

Ingen justering av startdosen är nödvändig baserat på patientens ålder, etnicitet, kön eller kroppsvikt (se avsnitt 5.2).

Utvärdering och övervakning av avvikelser i laborietester och QT

Fullständig blodstatus, elektrolyter samt njur- och leverfunktion ska utvärderas innan Daurismo sätts in och minst en gång i veckan under den första månaden. Elektrolyter och njurfunktion ska övervakas en gång i månaden under hela behandlingen. Kreatinkinasnivåer (CK) i serum ska mätas innan Daurismo sätts in och därefter när det är kliniskt indicerat (t.ex. om muskeltecken och -symtom rapporteras). Elektrokardiogram (EKG) ska övervakas innan Daurismo sätts in, ungefär en vecka efter insättning och sedan en gång i månaden under de två efterföljande månaderna för att utvärdera förlängning av hjärtfrekvenskorrigerad QT (QTc). Vid onormalt EKG ska ett nytt EKG göras. Vissa patienter kan kräva mer frekvent och kontinuerlig EKG-övervakning (se avsnitt 4.4). Avvikelse ska hanteras omedelbart.

Tabell 1. Dosjustering och hantering vid biverkningar – förlängning av QT-intervall (korrigerad förlängning av QT-intervall vid minst 2 separata elektrokardiogram (EKG))

Biverkning: Förlängning av EKG QT	Dosjusterings- och hanteringsrekommendationer
Korrigerat QT-intervall mellan 480 och 500 ms	<p>Utvärdera elektrolytnivåerna och sätt in ersättning om det är kliniskt indicerat.</p> <p>Gå igenom och justera de läkemedel som patienten står på och som har en känd förlängningseffekt på QT (se avsnitt 4.5).</p> <p>Övervaka EKG minst en gång i veckan under 2 veckor efter resolution av QT-förlängning till 480 ms eller mindre.</p>
Korrigerat QT-intervall större än 500 ms	<p>Utvärdera elektrolytnivåerna och sätt in ersättning om det är kliniskt indicerat.</p> <p>Gå igenom och justera de läkemedel som patienten står på och som har en känd förlängningseffekt på QT (se avsnitt 4.5).</p> <p>Sätt ut Daurismo.</p> <p>Återuppta Daurismo med en reducerad dos om 50 mg dagligen när korrigerat QT-intervall återgår till inom 30 ms från baslinjen eller till 480 ms eller mindre.</p> <p>Övervaka EKG minst en gång i veckan under 2 veckor efter resolution av QT-förlängning.</p> <p>Överväg att återuppta Daurismo om 100 mg dagligen, om en alternativ orsak till QT-förlängningen kan identifieras.</p>
Förlängning av korrigerat QT-intervall och livshotande arytmi	Sätt ut Daurismo permanent.

Tabell 2. Dosjustering och hantering vid CK-ökningar och muskelrelaterade biverkningar

Biverkning: CK-ökningens svårighetsgrad	Rekommendationer för dosjustering och hantering
Grad 1 [CK-ökning > ULN - 2,5 x ULN]	<p>Fortsätt med Daurismo med samma dos och övervaka CK-nivåerna varje vecka tills de har återgått till baslinjen och därefter en gång i månaden. Övervaka förändringar av muskelsymtom tills de har återgått till baslinjen.</p> <p>Kontrollera njurfunktionen (serumkreatinin) regelbundet och säkerställ att patienten har en adekvat vätskebalans.</p>
Grad 2 utan nedsatt njurfunktion (serum Cr ≤ ULN) [CK-ökning > 2,5 x ULN -5 x ULN]	<p>Sätt ut Daurismo och övervaka CK-nivåerna varje vecka tills de har återgått till baslinjen.</p> <p>Övervaka förändringar av muskelsymtom tills de har återgått till baslinjen. Efter resolution ska Daurismo återupptas med samma dosnivå och CK ska därefter mätas varje månad.</p> <p>Kontrollera njurfunktionen (serumkreatinin) regelbundet och säkerställ att patienten har en adekvat vätskebalans.</p> <p>Om symtomen återkommer ska Daurismo sättas ut tills de har återgått till baslinjen. Sätt in Daurismo på nytt med en dos om 50 mg dagligen och följ samma övervakningsrekommendationer. Överväg att sätta ut Daurismo permanent om symtomen kvarstår.</p>
Grad 3 eller 4 utan nedsatt njurfunktion (serum Cr ≤ ULN) [Grad 3 (CK-ökning > 5 x ULN - 10 x ULN)] [Grad 4 (CK-ökning > 10 x ULN)]	<p>Sätt ut Daurismo och övervaka CK-nivåerna varje vecka tills de har återgått till baslinjen. Övervaka förändringar av muskelsymtom tills de har återgått till baslinjen.</p> <p>Kontrollera njurfunktionen (serumkreatinin) regelbundet och säkerställ att patienten har en adekvat vätskebalans.</p> <p>Överväg att återuppta Daurismo om 50 mg dagligen om njurfunktionen inte är nedsatt och CK återgår till baslinjenivån. CK-nivåerna bör mätas varje vecka under 2 månader efter återinsättning av Daurismo och därefter varje månad.</p>
Grad 2, 3 eller 4 med nedsatt njurfunktion (serum Cr > ULN per CTCAE 4.0)	<p>Om njurfunktionen är nedsatt ska Daurismo sättas ut och man ska säkerställa att patienten har en adekvat vätskebalans. Utvärdera andra sekundära orsaker till nedsatt njurfunktion.</p> <p>Övervaka CK och kreatininnivåerna i serum varje vecka tills de har återgått till baslinjen.</p> <p>Övervaka förändringar av muskelsymtom tills de har återgått till baslinjen.</p> <p>Om CK och kreatininnivåerna i serum återgår till baslinjen ska man överväga att återuppta Daurismo med en dos om 50 mg dagligen och mäta CK-nivåerna varje vecka under 2 månader och därefter varje månad. Annars ska behandlingen sättas ut permanent.</p>

Förkortningar: CK=kreatinkinias; Cr=kreatinin; ULN=övre normalgräns; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Tabell 3. Dosjustering och hantering vid biverkningar – hematologisk toxicitet

Biverkning: Hematologisk toxicitet	Rekommendationer för dosjustering och hantering
Färre trombocyter än $10 \times 10^9/l$ i mer än 42 dagar vid frånvaro av sjukdom	Sätt ut Daurismo och cytarabin i låg dos permanent.
Neutrofilantal lägre än $0,5 \times 10^9/l$ i mer än 42 dagar vid frånvaro av sjukdom	Sätt ut Daurismo och cytarabin i låg dos permanent.

Tabell 4. Dosjustering och hantering vid biverkningar – icke-hematologisk toxicitet

Biverkning: Icke-hematologisk toxicitet	Rekommendationer för dosjustering och hantering
	Om biverkningen kan kopplas till cytarabin i låg dos och inte till Daurismo kan den låga cytarabindosen justeras medan Daurismos dosering kvarstår.
Grad 3*	Sätt ut Daurismo och/eller cytarabin i låg dos tills symtomen förbättras till grad ≤ 1 eller återgår till baslinjen. Återuppta Daurismo med samma dosnivå eller med en reducerad dos om 50 mg. Återuppta cytarabin i låg dos med samma dosnivå eller med en reducerad dos om 15 mg eller 10 mg. Om toxicitet uppstår på nytt ska Daurismo och/eller cytarabin i låg dos sättas ut permanent.†
Grad 4*	Sätt ut Daurismo tills symtomen förbättras till grad ≤ 1 eller återgår till baslinjen. Efter återhämtning ska Daurismo återupptas med en dos om 50 mg eller så ska behandlingen sättas ut permanent, beroende på vad förskrivaren anser vara lämpligt.

* Gradindelning enligt CTCAE 4.0: Grad 1 är lindrig, grad 2 är måttlig, grad 3 är svår, grad 4 är livshotande.

† Om ett beslut fattas om att permanent sätta ut cytarabin i låg dos ska även Daurismo sättas ut, såvida inte den enskilda patienten får kliniska fördelar av och tolererar behandlingen med Daurismo.

Förkortningar: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Dosjustering för samtidig användning av måttliga CYP3A4-inducerare

Samtidig användning av Daurismo och måttliga CYP3A4-inducerare ska undvikas. Om samtidig användning av måttliga CYP3A4-inducerare inte kan undvikas, ska dosen av Daurismo ökas beroende på toleransen, i enlighet med tabell 5. När den måttliga CYP3A4-induceraren har varit utsatt i 7 dagar ska man återuppta den dos Daurismo som togs innan den måttliga CYP3A4-induceraren sattes in (se avsnitt 4.5).

Tabell 5. Rekommendationer för dosjustering av Daurismo vid samtidig användning av måttliga CYP3A4-inducerare

Nuvarande dos	Justerad dos
100 mg peroralt en gång dagligen	200 mg peroralt en gång dagligen
50 mg peroralt en gång dagligen	100 mg peroralt en gång dagligen

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Inga dosjusteringar rekommenderas för patienter med lindrigt, måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Inga dosjusteringar rekommenderas för patienter med lindrigt, måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion. Inga data finns tillgängliga om patienter som behöver hemodialys (se avsnitt 5.2).

Äldre (≥ 65 år)

Inga dosjusteringar för äldre patienter krävs (se avsnitt 5.2.).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Daurismo för den pediatrika populationen (< 18 år) har inte fastställts. Daurismo ska inte användas i den pediatrika populationen eftersom det inte finns några förväntade signifikanta behandlingsfördelar jämfört med befintliga behandlingar för pediatrika patienter (se avsnitt 5.1.).

Administreringssätt

Daurismo är avsett för oral användning. Det kan tas med eller utan mat.

Patienterna ska uppmanas att ta dosen vid ungefär samma tid varje dag.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Embryofetal toxicitet

Baserat på verkningsmekanismen och resultat från studier av embryofetal utvecklingstoxicitet hos djur kan Daurismo orsaka embryofetal död eller allvarliga medfödda missbildningar när läkemedlet administreras till en gravid kvinna. Gravida kvinnor ska informeras om den potentiella risken för fostret (se avsnitt 4.6).

Daurismo ska inte användas under graviditet eller hos fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Graviditetsstatus hos fertila, kvinnliga patienter ska verifieras innan behandling med Daurismo påbörjas. Fertila kvinnor ska uppmanas att alltid använda effektiva preventivmedel under behandling med Daurismo och i minst 30 dagar efter den sista dosen (se avsnitt 4.6).

Män

Glasdegib kan förekomma i sperma. Manliga patienter med kvinnliga partner ska informeras om den potentiella risken för exponering via sperma och uppmanas att alltid använda effektiva preventivmedel, inklusive kondom (med spermiedödande medel om sådana finns tillgängliga), även efter en vasektomi, för att undvika att en gravid partner eller en fertil kvinnlig partner exponeras, under behandling med Daurismo och i minst 30 dagar efter den sista dosen (se avsnitt 4.6).

Om en kvinnlig patient eller en kvinnlig partner till en manlig patient blir gravid eller misstänks vara gravid under behandling med Daurismo eller 30 dagar efter den sista dosen, ska paret omedelbart informera sjukvårdspersonal (se avsnitt 4.6).

Baserat på prekliniska säkerhetsresultat kan glasdegib potentiellt hämma fortplantningsfunktionen hos män. Män bör söka rådgivning avseende fertilitetsbevarande åtgärder före behandling med Daurismo (se avsnitt 4.6).

Förlängning av QT-intervall

I en randomiserad studie (studie 1) av patienter med AML och högrisk-MDS (myelodysplastiskt syndrom), vilka behandlades med Daurismo i kombination med cytarabin i låg dos jämfört med endast

cytarabin i låg dos, rapporterades förlängning av EKG QT av grad 3/4 hos 3,5 % av patienterna som behandlades med Daurismo i kombination med cytarabin i låg dos jämfört med 2,4 % i gruppen med endast cytarabin i låg dos.

Elektrolyter ska utvärderas innan Daurismo sätts in, minst en gång i veckan under den första månaden och sedan en gång i månaden under hela behandlingen. Elektrolytavvikelser ska korrigeras.

Övriga läkemedel som patienten står på ska utvärderas. För läkemedel som har kända förlängningseffekter på QT och/eller stark CYP3A4-hämmingspotential ska alternativ övervägas.

EKG ska övervakas innan Daurismo sätts in, ungefär en vecka efter insättningen och sedan en gång i månaden under de efterföljande två månaderna för utvärdering beträffande QTc-förlängning. För patienter med medfött långt QT-syndrom, hjärtsvikt eller elektrolytavvikelser samt för patienter som tar läkemedel med känd förlängningseffekt på QT, rekommenderas en mer frekvent EKG-övervakning. Vid onormalt EKG ska ett nytt EKG göras. Avvikelser ska hanteras omedelbart och dosjusteringar bör övervägas (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Muskelrelaterade biverkningar

I studie 1 observerades muskelspasmer hos 22,6 % av patienterna som behandlades med Daurismo i kombination med cytarabin i låg dos jämfört med 4,8 % i gruppen med endast cytarabin i låg dos.

Alla patienter som påbörjar behandling med Daurismo måste informeras om risken för muskelrelaterade biverkningar. De ska instrueras att omedelbart rapportera all oförklarlig muskelsmärta, ömhet eller svaghet som uppstår under behandling med Daurismo eller om symtomen kvarstår efter att behandlingen satts ut.

CK-nivåerna i serum ska mätas innan Daurismo sätts in och därefter när det är kliniskt indicerat (t.ex. om muskeltecken och -symtom rapporteras). Höggradig CK-höjning bör hanteras enligt aktuella standarder för sjukvården och lämpliga behandlingsriktlinjer bör följas. Rekommendationer för dosjustering och hantering ska följas (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Patienter som redan har nedsatt njurfunktion eller riskfaktorer för njurdysfunktion ska övervakas noggrant. Njurfunktionen ska utvärderas innan behandlingen påbörjas och minst en gång i veckan under första månaden vid behandling med Daurismo. Elektrolyter och njurfunktion ska övervakas en gång i månaden under hela behandlingen (se avsnitt 4.2).

Hjälpämnen

Laktosintolerans

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på farmakokinetiken hos glasdegib

In vitro står CYP3A4 för den största delen av nedbrytningen av glasdegib och bidrar till bildandet av andra mindre oxidativa metaboliter, medan CYP2C8 och UGT1A9 spelar en mindre roll i metabolismen för glasdegib.

Substanser som kan öka koncentrationen av glasdegib i plasma

CYP3A4-hämmare

Ketokonazol, en stark CYP3A4-hämmare, med en dos om 400 mg en gång dagligen i 7 dagar, ökade medelvärdet för arean under kurvan (AUC_{inf}) 2,4-faldigt och den högsta plasmakoncentrationen (C_{max}) med 40 % av en enskild oral dos om 200 mg glasdegib hos friska försökspersoner. Försiktighet bör iakttagas vid samtidig administrering av starka CYP3A4-hämmare (t.ex. boceprevir, kobicistat, konivaptan, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, telaprevir, troleandomycin, vorikonazol, ritonavir, grapefrukt eller grapefruktjuice) eftersom en ökning av glasdegibkoncentrationen i plasma kan förekomma. Om möjligt rekommenderas ett alternativt samtidigt administrerat läkemedel, med ingen eller minimal CYP3A4-hämmningspotential (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som påverkar gastrisk pH

Samtidig administrering av en enskild glasdegibdosis om 100 mg under fastande förhållanden med flera doser av protonpumpshämmaren (PPI) rabeprazol resulterade inte i någon förändring av glasdegibexponeringen i plasma (AUC_{inf} -förhållande: 100,6 %). Samtidig administrering av glasdegib med syrereducerande medel (inklusive PPI:er, H_2 -receptorantagonister och lokalverkande antacida) är tillåten.

Substanser som kan minska koncentrationen av glasdegib i plasma

CYP3A4-inducerare

Rifampicin, en stark CYP3A4-inducerare, administrerad med en dos om 600 mg en gång dagligen i 11 dagar, minskade medelvärdet för AUC_{inf} med 70 % och C_{max} med 35 % av en enskild dos om 100 mg glasdegib hos friska försökspersoner. Samtidig användning av starka CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenytoin och johannesört) ska undvikas, eftersom det är troligt att dessa minskar glasdegibkoncentrationen i plasma.

Simuleringar med fysiologibaserade farmakokinetiska modeller tyder på att samtidig administrering av efavirenz (en måttlig CYP3A4-inducerare) och glasdegib minskade glasdegibs AUC_{inf} med 55 % och C_{max} med 25 %. Samtidig användning av måttliga CYP3A4-inducerare (t.ex. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcillin) ska undvikas, eftersom de också kan reducera glasdegibkoncentrationen i plasma (se avsnitt 4.4). Om samtidig användning av måttliga CYP3A4-inducerare inte kan undvikas, ska dosen av Daurismo höjas (se avsnitt 4.2).

Effekt av glasdegib på farmakokinetiken hos andra läkemedel

Farmakodynamiska interaktioner

Läkemedel med känd effekt av att förlänga QT-intervallet

Glasdegib kan förlänga QT-intervallet. Därför ska samtidig användning av glasdegib och andra läkemedel som har en känd förlängningseffekt på QT-intervallet eller som kan inducera torsades pointes, övervägas noggrant (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Farmakokinetiska interaktioner

Läkemedelstransportörer

In vitro-studier tyder på att glasdegib potentiellt kan hämma transport medierad av P-glykoprotein (P-gp, magtarmkanalen) och bröstcancerresistensprotein (BCRP, systemiskt och i magtarmkanalen) vid kliniskt relevanta koncentrationer. Därför ska P-gp- (t.ex. digoxin) och BCRP-substrat med smalt terapeutiskt index användas med försiktighet i kombination med glasdegib.

In vitro-studier av transportörhämning

In vitro-studier tyder på att glasdegib potentiellt kan hämma (MATE)1 och MATE2K vid kliniskt relevanta koncentrationer.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel hos män och kvinnor

Om Daurismo används av fertila kvinnor ska de uppmanas att undvika graviditet. Graviditetsstatus hos fertila, kvinnliga patienter ska verifieras innan behandling påbörjas. Om en patient blir gravid när hon tar Daurismo, ska hon informeras om den potentiella risken för fostret.

Baserat på verkningsmekanismen och resultat från studier av embryofetal utveckling hos djur kan Daurismo orsaka skador på fostret, när läkemedlet administreras till en gravid kvinna. Fertila kvinnor som får detta läkemedel ska alltid använda effektiva preventivmedel under behandling med Daurismo och i minst 30 dagar efter den sista dosen. Om en kvinnlig patient blir gravid eller misstänks vara gravid under behandling med Daurismo eller 30 dagar efter den sista dosen, ska hon omedelbart informera sjukvårdspersonal (se avsnitt 4.4).

Män

Glasdegib kan förekomma i sperma. Manliga patienter ska inte donera sperma under behandling med Daurismo och i minst 30 dagar efter den sista dosen. Manliga patienter med kvinnliga partner ska informeras om den potentiella risken för exponering via sperma och uppmanas att alltid använda effektiva preventivmedel, inklusive kondom (med spermiedödande medel om sådana finns tillgängliga), även efter en vasektomi, för att undvika att en gravid partner eller en fertil kvinnlig partner exponeras, under behandling med Daurismo och i minst 30 dagar efter den sista dosen. Manliga patienter måste omedelbart informera sjukvårdspersonal om deras kvinnliga partner blir gravid under behandlingen med Daurismo eller inom 30 dagar efter den sista dosen (se avsnitt 4.4).

Graviditet

Det finns inga data från användning av Daurismo hos gravida kvinnor. Baserat på verkningsmekanismen och resultat från studier av embryofetal utvecklingstoxicitet hos djur kan glasdegib orsaka skador på fostret, när läkemedlet administreras till en gravid kvinna (se avsnitt 5.3). Daurismo ska inte användas under graviditet eller hos fertila kvinnor som inte använder preventivmedel (se avsnitt 4.4).

Amning

Inga studier har utförts på människor för att undersöka glasdegibs effekter på mjölkproduktionen, om det återfinns i bröstmjölken eller dess effekter på det ammade barnet. Det är okänt om glasdegib och dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk. Med tanke på risken för att glasdegib kan ge ammade barn allvarliga biverkningar, rekommenderas inte amning under behandling med Daurismo och i minst en vecka efter den sista dosen (se avsnitt 5.3).

Fertilitet

Baserat på prekliniska säkerhetsdata kan glasdegib potentiellt orsaka nedsatt fortplantningsfunktion hos män. Män bör söka rådgivning avseende fertilitetsbevarande åtgärder före behandling med Daurismo. Baserat på verkningsmekanismen kan Daurismo ha en negativ inverkan på fertiliteten hos kvinnor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Daurismo har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter som under behandlingen med Daurismo upplever trötthet (fatigue) eller andra symtom (t.ex. muskelkramper, smärta, illamående) som påverkar förmågan att reagera normalt, ska dock vara försiktiga när de framför fordon eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den övergripande säkerhetsprofilen för Daurismo baseras på data från kliniska studier, inklusive studie 1 som utfördes på 84 patienter med AML (N = 75) och högrisk-MDS (N = 9).

Medianexponeringen för Daurismo över hela datauppsättningen var 75,5 dagar.

De mest frekvent ($\geq 20\%$) rapporterade biverkningarna hos patienter som fick Daurismo var anemi (45,2 %), blödningar (45,2 %), febril neutropeni (35,7 %), illamående (35,7 %), minskad aptit (33,3 %), trötthet (fatigue) (30,9 %), muskelspasmer (30,9 %), trombocytopeni (30,9 %), pyrexia (29,7 %), diarré (28,5 %), pneumoni (28,5 %), dysgeusi (26,1 %), perifert ödem (26,1 %), förstoppning (25,0 %), buksmärta (25,0 %), utslag (25,0 %), dyspné (25,0 %), kräkningar (21,4 %) och viktninskning (20,2 %).

De mest frekvent rapporterade biverkningarna som ledde till dosreduceringar hos patienter som fick Daurismo var muskelspasmer (4,7 %), trötthet (fatigue) (3,5 %), febril neutropeni (3,5 %), anemi (2,3 %), trombocytopeni (2,3 %) och elektrokardiogram med förlängt QT (2,3 %). De mest frekvent rapporterade allvarliga biverkningarna som ledde till permanent utsättning hos patienter som fick Daurismo var pneumoni (5,9 %), febril neutropeni (3,5 %) och illamående (2,3 %).

Tabell över biverkningar

Tabell 6 innehåller biverkningar som rapporterats med Daurismo. Biverkningarna redovisas per organsystemklass och frekvenskategori. Frekvenskategorierna definieras som följer: mycket vanliga ($\geq 1/10$) och vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$). Inom varje frekvenskategori presenteras biverkningarna i fallande ordning för alla gradfrekvenser.

Tabell 6: Biverkningar som rapporterats i kliniska studier (N = 84)

Organsystemklass	Föredragen term	Alla grader		
		Frekvens	Alla grader (%)	Grad ≥ 3 (%)
Infektioner och infestationer	Pneumoni	Mycket vanlig	28,5	23,8
	Sepsis	Vanlig	5,9	5,9
	Urinvägsinfektion	Vanlig	5,9	1,1
Blodet och lymfsystemet	Anemi	Mycket vanlig	45,2	41,6
	Febril neutropeni	Mycket vanlig	35,7	35,7
	Trombocytopeni	Mycket vanlig	30,9	30,9
	Neutropeni	Mycket vanlig	15,4	11,9
Metabolism och nutrition	Minskad aptit	Mycket vanlig	33,3	3,5
Centrala och perifera nervsystemet	Dysgeusi ^a	Mycket vanlig	26,1	0,0
Hjärtat	Elektrokardiogram med förlängt QT ^b	Vanlig	8,3	3,5
	Förmaksflimmer	Vanlig	7,1	2,3
Blodkärl	Blödningar ^c	Mycket vanlig	45,2	11,9
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné	Mycket vanlig	25,0	7,1
Magtarmkanalen	Illamående	Mycket vanlig	35,7	2,3
	Diarré	Mycket vanlig	28,5	4,7
	Förstoppning	Mycket vanlig	25,0	1,1
	Buksmärta ^d	Mycket vanlig	25,0	0,0
	Kräkningar	Mycket vanlig	21,4	2,3
	Stomatit	Vanlig	4,7	0,0

Organsystemklass	Föredragen term	Alla grader		
		Frekvens	Alla grader (%)	Grad ≥ 3 (%)
Hud och subkutan vävnad	Utslag ^c	Mycket vanlig	25,0	2,3
	Alopeci	Mycket vanlig	10,7	0,0
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelspasmer ^f	Mycket vanlig	30,9	5,9
	Artralgi	Mycket vanlig	11,9	0,0
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet (fatigue)	Mycket vanlig	30,9	14,2
	Viktminskning	Mycket vanlig	20,2	2,3
	Pyrexia	Mycket vanlig	29,7	2,3
	Perifert ödem	Mycket vanlig	26,1	0,0
Undersökningar	Minskat antal trombocyter	Mycket vanlig	16,6	16,6
	Minskat antal vita blodkroppar	Mycket vanlig	15,4	13,0
	Minskat antal neutrofiler	Mycket vanlig	13,0	13,0

^a. Dysgeusi inkluderar följande föredragna termer: dysgeusi, ageusi.

^b. Elektrokardiogram med förlängt QT inkluderar följande föredragna termer: elektrokardiogram med förlängt QT, kammartakykardi.

^c. Blödningar inkluderar följande föredragna termer: petekier, epistaxis, kontusion, hematom, intrakraniell blödning, purpura, rektal blödning, anal blödning, ekkymos, blödning i magtarmkanalen, blödande tandkött, hematuri, blödning, blödning i munnen, cerebral blödning, konjunktival blödning, kontusion på öga, blödning i öga, magsäcksblödning, hematemes, hemopty, hemorroidal blödning, hematom på implantationsställe, blåmärken på injektionsställe, retroperitonealt hematom, subaraknoidal blödning, trombotisk trombocytopen purpura, blödning i trakea, uretral blödning.

^d. Buksmärta inkluderar följande föredragna termer: buksmärta, övre buksmärta, nedre buksmärta.

^e. Utslag inkluderar följande föredragna termer: erytem, pruritus, utslag, makulärt utslag, makulopapulärt utslag, kliande utslag.

^f. Muskelspasmer inkluderar följande föredragna termer: ofrivilliga muskelsammandragningar, muskelspasmer, spänd muskel, muskuloskeletal smärta, myalgi.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Muskelspasmer

I studie 1 rapporterades muskelspasmer (alla grader) hos 22,6 % av patienterna i gruppen som behandlades med Daurismo i kombination med cytarabin i låg dos jämfört med 4,8 % i gruppen med endast cytarabin i låg dos. Muskelspasmer av graderna 3 och 4 rapporterades hos 4,7 % av patienterna i gruppen som behandlades med Daurismo i kombination med cytarabin i låg dos jämfört med ingen i gruppen med endast cytarabin i låg dos.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Det finns inget särskilt antidot för Daurismo. Hantering av överdos av Daurismo ska innefatta symtomatisk behandling och EKG-övervakning.

Glasdegib har i kliniska studier administrerats upp till en dos om 640 mg/dag. De dosbegränsande toxiciteterna som rapporterades var illamående, kräkningar, dehydrering, hypotension, trötthet (fatigue), yrsel, hypoxi, vätskeutgjutning i lungsjöcken och perifert ödem.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, övriga antineoplastiska medel, ATC-kod: L01XX63

Verkningsmekanism

Glasdegib är en hämmare av Hedgehog (Hh)-signaltransduktionsvägen som binder till Smoothed (SMO), ett transmembranprotein, vilket leder till minskad aktivitet hos gliomassocierade onkogene (GLI) transkriptionsfaktorer och signalering nedströms längs signalvägen. Hh-signalvägssignalering krävs för att bibehålla en population av leukemiska stamceller (LSC) och glasdegib som binder till och hämmar SMO reducerar således GLI1-nivåerna i AML-celler samt AML-cellers leukemiska initieringspotential. Hh-signalvägssignalering påverkar även resistans mot kemoterapi och målinriktad behandling. I en preklinisk modell av AML kunde glasdegib i kombination med cytarabin i låg dos hämma tumörstorleksökningar i större utsträckning än endast glasdegib eller cytarabin i låg dos. Det finns dock ingen fullständig kunskap om kombinationens verkningsmekanism.

Hjärtats elektrofysiologi

Förlängning av intervall för hjärtfrekvenskorrigerad QT (QTc) har observerats hos patienter som behandlas med Daurismo med en supratherapeutisk dos om > 270 mg. Effekten av glasdegibadministrering på korrigerat QT-intervall utvärderades på 36 friska försökspersoner i en randomiserad, dubbelblind 4-vägsöverkorsningsstudie med enkeldos som kontrollerades med placebo och en öppen arm med moxifloxacin. Vid terapeutiska plasmakoncentrationer (som uppnåddes med en enkeldos om 150 mg) var den största placebo- och baslinjejusterade korrigerade QT-intervallsförändringen 8,03 ms (90 % KI: 5,85; 10,22 ms). Vid ungefär två gånger den terapeutiska koncentrationen (supratherapeutisk, uppnådd med en enkeldos om 300 mg) var QTc-förändringen 13,43 ms (95 % KI: 11,25; 15,61 ms). Moxifloxacin (400 mg), som användes som en positiv kontroll, visade en genomsnittlig QTc-förändring på 13,87 ms jämfört med baslinjen. Ingen av försökspersonerna uppfyllde kategoriska kriterier för absolut korrigerat QT-intervall om ≥ 480 ms eller ökning av korrigerat QT-intervall på ≥ 30 ms jämfört med baslinjen efter att ha fått någon av behandlingarna. Ingen av EKG-avvikelse ansågs vara kliniskt signifikanta och rapporterades inte heller som biverkningar av provaren (se avsnitt 4.4).

Dessutom samlades seriell EKG in i triplikat efter en enkel och multipel dos för att utvärdera effekten av glasdegib som monoterapi på korrigerat QT-intervall hos 70 patienter med avancerad cancer (5 mg till 640 mg en gång dagligen). Baserat på exponering-responsanalysen var den uppskattade genomsnittsförändringen av QTc jämfört med baslinjen 5,30 ms (95 % KI: 4,40; 6,24 ms) vid genomsnittligt observerat C_{max} vid steady state efter administrering av den rekommenderade glasdegibdosen om 100 mg en gång dagligen.

Klinisk effekt och säkerhet

Daurismo i kombination med cytarabin i låg dos undersöktes i en randomiserad, öppen multicenterstudie i fas 2 (studie 1) där totalt 132 patienter studerades, inklusive 116 patienter med tidigare obehandlad *de novo* AML eller sekundär AML, som inte var lämpliga för intensiv kemoterapi, vilket definierades som att patienterna uppfyllde minst ett av följande kriterier: a) ålder ≥ 75 år, b) allvarlig hjärtsjukdom, c) funktionsstatus 2 enligt ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) vid baslinjen eller d) serumkreatinin > 1,3 mg/dl vid baslinjen. Patienterna randomiserades 2:1 till att få Daurismo (100 mg peroralt en gång dagligen) med cytarabin i låg dos (20 mg subkutant två gånger dagligen, dag 1 till 10 i 28-dagarscykeln) (n = 78) eller endast cytarabin i låg dos (n = 38) i 28-dagarscykler tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet uppnåddes. Patienterna stratifierades vid randomisering genom prognostisk riskfaktor (bra/medelbra eller dålig) baserat på cytogenetik.

Demografi och sjukdomsegenskaper vid baslinjen visas i tabell 7. De två behandlingsgrupperna var generellt balanserade avseende demografi och sjukdomsegenskaper vid baslinjen. I båda grupperna hade 40 % av AML-patienterna dålig cytogenetisk risk och 60 % hade bra/medelbra cytogenetisk risk.

Effekten fastställdes som en förbättring av den totala överlevnaden (OS, definierat från randomiseringsdatumet till dödsfall, oavsett orsak) i gruppen med Daurismo i kombination med cytarabin i låg dos jämfört med gruppen med endast cytarabin i låg dos. Efter en medianuppföljning på ungefär 20 månader med observerade dödsfall på 81 % var gruppen med Daurismo i kombination med cytarabin i låg dos överlägsen gruppen med endast cytarabin i låg dos för AML-patienter (figur 1). Effektförhållandet visas i tabell 8.

Tabell 7. Demografi och sjukdomsegenskaper vid baslinjen hos patienter med AML

Demografi och sjukdomsegenskaper	Daurismo med cytarabin i låg dos (N = 78)	Endast cytarabin i låg dos (N = 38)
Demografi		
Ålder		
Median (lägsta, högsta) (år)	77 (64; 92)	76 (58; 83)
≥ 75 år N (%)	48 (62)	23 (61)
Kön, N (%)		
Man	59 (76)	23 (61)
Kvinna	19 (24)	15 (39)
Etnicitet, N (%)		
Vit	75 (96)	38 (100)
Svart eller afroamerikan	1 (1)	0 (0)
Asiat	2 (3)	0 (0)
Sjukdomsegenskaper		
Sjukdomshistorik, N (%)		
<i>De novo</i> AML	38 (49)	18 (47)
Sekundär AML	40 (51)	20 (53)
Tidigare användning av hypometylerande medel (decitabin eller azacitidin), N (%)	11 (14)	6 (16)
ECOG PS^a, N (%)		
0 till 1	36 (46)	20 (53)
2	41 (53)	18 (47)
Cytogenetisk riskstatus, N (%)		
Bra/medelbra	49 (63)	21 (55)
Dålig	29 (37)	17 (45)
Allvarlig hjärtsjukdom vid baslinjen, N (%)	52 (67)	20 (53)
Serumkreatinin > 1,3 mg/dl vid baslinjen N (%)	15 (19)	5 (13)

Förkortningar: AML = akut myeloisk leukemi; ECOG PS = funktionsstatus enligt Eastern Cooperative Oncology Group; N = antal patienter.

^a. ECOG PS vid baslinjen rapporterades inte för en patient i gruppen med Daurismo i kombination med cytarabin i låg dos.

Tabell 8. Effektergebnat för AML från studie 1

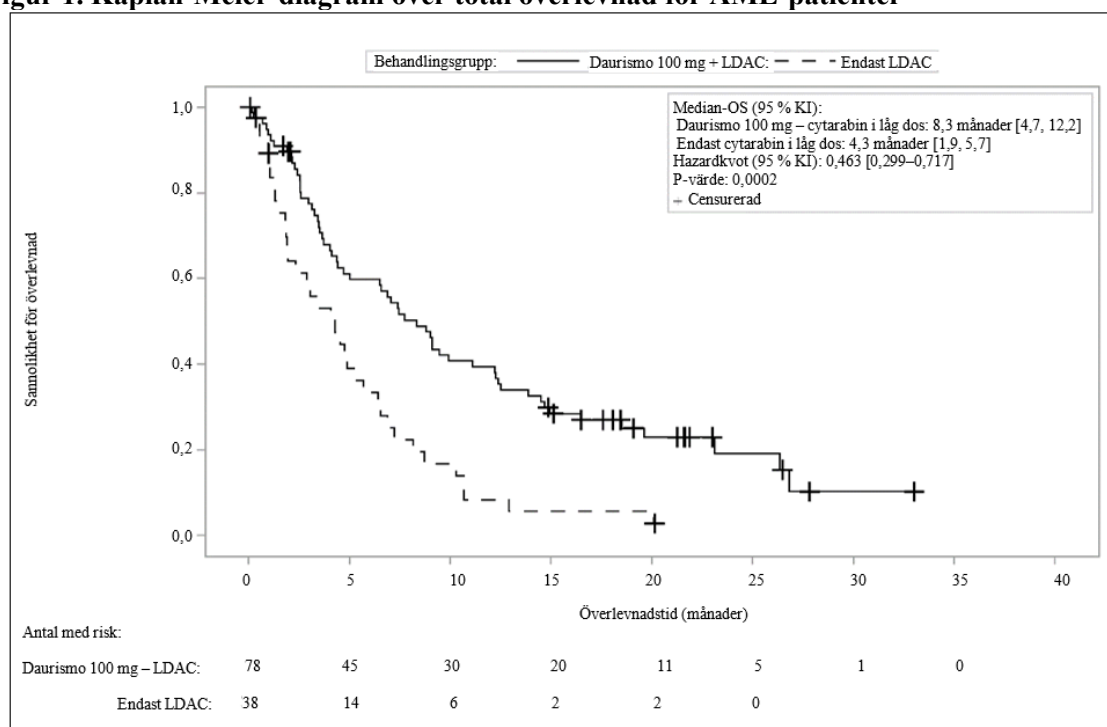
Resultatmått/studiepopulation	Daurismo med cytarabin i låg dos	Endast cytarabin i låg dos
OS hos studiepopulationen med AML	N = 78	N = 38
Medianöverlevnad, månader (95 % KI)	8,3 (4,7; 12,2)	4,3 (1,9; 5,7)
Hazardkvot (95 % KI) ^a	0,463 (0,299; 0,717)	
p-värde ^b	0,0002	
OS hos studiepopulationen med <i>de novo</i> AML	N = 38	N = 18
Medianöverlevnad, månader (95 % KI)	6,6 (3,7; 12,4)	4,3 (1,3; 10,7)
Hazardkvot (95 % KI) ^a	0,670 (0,362; 1,239)	
p-värde ^b	0,0991	
OS hos studiepopulationen med sekundär AML	N = 40	N = 20
Medianöverlevnad, månader (95 % KI)	9,1 (4,4; 16,5)	4,1 (1,5; 6,4)
Hazardkvot (95 % KI) ^a	0,287 (0,151; 0,548)	
p-värde ^b	< 0,0001	
Gruppen med bra/medelbra cytogenetisk risk	N = 49	N = 21
Medianöverlevnad, månader (95 % KI)	11,1 (7,1; 14,9)	4,4 (1,8; 8,7)
Hazardkvot (95 % KI) ^a	0,417 (0,233; 0,744)	
p-värde ^b	0,0011	
Gruppen med dålig cytogenetisk risk	N = 29	N = 17
Medianöverlevnad, månader (95 % KI)	4,4 (3,4; 9,1)	3,1 (1,1; 6,4)
Hazardkvot (95 % KI) ^a	0,528 (0,273; 1,022)	
p-värde ^b	0,0269	

Förkortningar: AML = akut myeloisk leukemi; KI = konfidensintervall; N = antal patienter; OS = total överlevnad.

^a. Hazardkvot (Daurismo i kombination med cytarabin i låg dos/endaat cytarabin i låg dos) baserad på Cox proportionella hazardmodeller stratifierade efter prognosstratum.

^b. Ensidigt p-värde från stratifierat log-rank-test baserat på cytogenetisk risk.

Figur 1. Kaplan-Meier-diagram över total överlevnad för AML-patienter



Förkortningar: KI = konfidensintervall; LDAC = cytarabin i låg dos; OS = total överlevnad.

Förbättring av OS var konsekvent mellan de förspecifierade undergrupperna efter cytogenetisk risk.

Baserat på prövarrapporterad respons uppnåddes en numeriskt högre frekvens för fullständig respons (CR) (definierat som absolut neutrofilantal $\geq 1\ 000/\mu\text{l}$, trombocytantal $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$, $< 5\ %$ benmärgsblaster, transfusionsoberoende och frånvaro av extramedullär sjukdom) hos AML-patienter i gruppen med Daurismo i kombination med cytarabin i låg dos (17,9 % [95 % KI: 9,4 %; 26,5 %]) jämfört med gruppen med endast cytarabin i låg dos (2,6 % [95 % KI: 0,0 %; 7,7 %]).

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Daurismo för alla undergrupper av den pediatrika populationen för behandling av AML (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter en enkeldos om 100 mg glasdegib uppnås toppkoncentration i plasma snabbt med ett medianvärde för T_{max} på 2 timmar. Efter upprepade doser om 100 mg en gång dagligen till steady state, varierade medianvärdet för T_{max} för glasdegib mellan ungefär 1,3 timmar och 1,8 timmar.

Effekt av föda

Efter oral administrering av glasdegibtabletter är medelvärdet för absolut biotillgänglighet 77,1 % jämfört med intravenös administrering. Administrering av glasdegib med en måltid med hög fetthalt och hög kalorihalt resulterade i en 16 % lägre exponering (AUC_{inf}) jämfört med att fasta under natten. Effekten av föda på farmakokinetiken hos glasdegib anses inte vara kliniskt relevant. Glasdegib kan administreras med eller utan mat.

Efter en glasdegibdoserings om 100 mg en gång dagligen var medelvärdet (variationskoefficient, %CV) för glasdegibs C_{max} 1 252 ng/ml (44 %) och AUC_{tau} var 17 210 ng•timmar/ml (54 %) hos patienter med cancer.

Distribution

Glasdegib är till 91 % bundet till humana plasmaproteiner *in vitro*. Medelvärdet (%CV) för den skenbara distributionsvolymen (V_z/F) var 188 (20) liter efter en enkeldos om 100 mg glasdegib hos patienter med hematologiska maligniteter.

Metabolism

De primära metaboliska vägarna för glasdegib utgjordes av N-demetylering, glukuronidering, oxidering och dehydrogenering. I plasma stod N-desmetyl- och N-glukuronidmetaboliterna av glasdegib för 7,9 % respektive 7,2 % av den cirkulerande radioaktiviteten. Andra metaboliter i plasma stod var och en för $< 5\ %$ av den cirkulerande radioaktiviteten.

In vitro-interaktionsstudier

CYP-hämning och CYP-inducering in vitro

In vitro-studier tyder på att glasdegib inte är en hämmare av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 och CYP3A4/5 vid kliniskt relevanta koncentrationer. *In vitro*-studier tyder på att glasdegib inte är en inducerare av CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4 vid kliniskt relevanta koncentrationer.

In vitro-studier av UGT-hämning

In vitro-studier tyder på att glasdegib inte är en hämmare av uridindifosfat-glukuronyltransferas (UGT)1A4, UGT1A6, UGT2B7 och UGT2B15 vid kliniskt relevanta koncentrationer. Glasdegib kan potentiellt hämma UGT1A1, och eventuellt UGT1A9, men kliniskt relevanta interaktioner med andra läkemedel förväntas inte.

In vitro-studier av hämning av organiska anjon- och katjontransportörer

In vitro-studier tyder på att glasdegib inte är en hämmare av organisk anjontransporterande polypeptid (OATP)1B1, OATP1B3, organisk anjontransportör (OAT)1, OAT3 eller organisk katjontransportör (OCT)2 vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Eliminering

Medelvärdet (\pm SD) för plasmahalveringstiden för glasdegib var $17,4 \pm 3,7$ timmar efter en enkeldos om 100 mg glasdegib hos patienter. Det geometriska medelvärdet för oral clearance efter flera doser var 6,45 l/timme. Efter oral administrering av en radioaktivt märkt dos om 100 mg glasdegib hos friska försökspersoner återfanns i genomsnitt 48,9 % respektive 41,7 % av den doserade radioaktiviteten i urin och avföring. Det övergripande medelvärdet för massbalansen av den doserade radioaktiviteten i utsöndringen var 90,6 %. Oförändrad glasdegib var den största komponenten i human plasma och stod för 69,4 % av den totala mängden läkemedelsrelaterat material. Oförändrad glasdegib som återfanns i urin och avföring stod för 17,2 % respektive 19,5 % av dosen.

Linjäritet/icke-linjäritet

Den systemiska steady state-exponeringen av glasdegib (C_{\max} och AUC_{tau}) ökade på ett dosproportionerligt sätt över ett doseringsintervall om 5 mg till 600 mg en gång dagligen.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Data från en särskild farmakokinetikprövning har visat att plasmaexponeringarna för total glasdegib (AUC_{inf} och C_{\max}) var liknande hos försökspersoner med normal leverfunktion och försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B), medan det geometriska medelvärdet för AUC_{inf} och C_{\max} var 24 % respektive 42 % lägre för försökspersoner med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) jämfört med gruppen med normal leverfunktion. Exponeringen för obunden glasdegib (obunden AUC_{inf}) ökade med 18 % respektive 16 % hos försökspersoner med måttligt och svårt nedsatt funktion jämfört med försökspersoner med normal leverfunktion. Den högsta exponeringen för obunden glasdegib (obunden C_{\max}) ökade med 1 % för måttligt nedsatt leverfunktion och minskade med 11 % för svårt nedsatt leverfunktion jämfört med försökspersoner med normal leverfunktion. Dessa förändringar anses inte vara kliniskt relevanta.

Nedsatt njurfunktion

Data från en särskild farmakokinetikprövning där man studerade försökspersoner med olika grader av nedsatt njurfunktion tyder på att den totala exponeringen för glasdegib (AUC_{inf}) ökade med 105 % respektive 102 % vid måttligt ($30 \text{ ml/min} \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min}$) och svårt ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min}$) nedsatt njurfunktion jämfört med försökspersoner med normal ($\text{eGFR} \geq 90 \text{ ml/min}$) njurfunktion. Den högsta exponeringen för glasdegib (C_{\max}) ökade med 37 % respektive 20 % för försökspersoner med måttligt och svårt nedsatt njurfunktion jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion. Dessa förändringar anses inte vara kliniskt relevanta.

Äldre

Hos patienter som blev tilldelade behandling med Daurismo i kombination med cytarabin i låg dos ($N = 88$, studie 1) var 97,7 % av patienterna 65 år eller äldre och 60,2 % av patienterna var 75 år eller äldre. I studie 1 inkluderades inte ett tillräckligt antal patienter under 65 år för att man skulle kunna fastställa skillnader i biverkningar jämfört med dem som rapporterats hos patienter över 65 år.

Ålder, etnicitet, kön och kroppsvikt

Det finns begränsat med data på patienter som är yngre än 65 år. Farmakokinetiska populationsanalyser av vuxna patienter (N = 269) tyder på att det inte finns några kliniskt relevanta effekter gällande ålder, kön, etnicitet och kroppsvikt på farmakokinetiken hos glasdegib.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Resultaten för primära målorgan efter upprepad oral administrering av glasdegib i råtta och hund under en varaktighet på upp till 26 respektive 39 veckor inkluderade njure (degeneration/nekros) hos råtta och hund, lever (nekros/inflammation) endast hos hund samt testikel (degeneration), växande incisiver (nekros/skada), växande ben (partiell till fullständig stängning av epifysen) och perifer nerv (axonal degeneration) endast hos råtta. Ytterligare kliniska observationer av alopeci, viktnedgång och muskeltremor/ryckningar, kända klass-effekter av SMO-hämmare, observerades hos båda arterna. Dessa systemiska toxiciteter var generellt dosberoende och observerades vid exponeringar som varierade mellan ungefär < 0,03 och 8 gånger den kliniskt relevanta exponeringen baserat på en icke-klinisk till klinisk jämförelse av observerad obunden AUC vid den rekommenderade kliniska dosen om 100 mg en gång dagligen.

Fullständig reversibilitet av toxiciteter i njure (degeneration/nekros), perifer nerv (axonal degeneration), sädeskanal (testikeldegeneration) och de kliniska observationerna av muskeltremor/ryckningar sågs efter en återhämtning på upp till 16 veckor, samtidigt som partiell återhämtning sågs i levern (nekros/inflammation). Ingen återhämtning sågs beträffande observationerna av alopeci, ben- och tandeffekter eller testikulär hypospermatogenes. Dessutom identifierades QTc-förlängning hos fjärravlästa hundar vid obundna C_{max}-exponeringar som var ungefär 4 gånger högre än den observerade obundna C_{max}-exponeringen vid den rekommenderade kliniska dosen om 100 mg en gång dagligen.

Glasdegib var inte mutagent *in vitro* i test av återmutation hos bakterier (Ames test) eller klastogent i *in vitro*-test av kromosomavvikelse i humana lymfocyter. Glasdegib var inte klastogent eller aneugent i mikronukleustest hos råtta.

Inga karcinogenicitetsstudier har utförts med glasdegib.

I toxicitetsstudier med upprepad dosering i råtta inkluderade resultaten som observerades i de manliga reproduktionsorganen, negativa testikelförändringar med glasdegibdoser om ≥ 50 mg/kg/dag och bestod av minimal till svår hypospermatogenes som kännetecknades av partiell till fullständig förlust av spermatogonier, spermacyter och spermater samt testikulär degeneration. Det skedde ingen återhämtning av hypospermatogenesen, men däremot återhämtning av testikulär degeneration. Dosen vid vilken negativa testikeleffekter observerades hos råttor av manligt kön identifierades som 50 mg/kg/dag med motsvarande systemiska exponeringar som var ungefär 8 gånger högre än de som är associerade med den observerade humana exponeringen vid en dos om 100 mg en gång dagligen (baserat på obunden AUC i respektive art). Säkerhetsmarginalen för NOAEL (10 mg/kg/dag) är 0,6, dvs. lägre än vad som är kliniskt relevant.

I studier av embryofetal utvecklingstoxicitet hos råtta och kanin var glasdegib svårt toxiskt för konceptus, vilket konstaterades genom fullständig resorption och/eller abort av foster och teratogena effekter vid lägre dosnivåer. Teratogena effekter inkluderade kraniofaciala missbildningar, missbildningar av lemmar, tassar/fingrar eller tår, bål och svans, dilatation av hjärna, felplacerade/missbildade ögon, missbildat huvud, liten tunga, avsaknad av gom, tänder och inälvor, diafragmabräck, ödem, truncus communis, hjärtdefekter, avsaknad av lunga, avsaknad av trakea, revbens- och kotabnormiteter samt missbildade och saknade strukturer i det appendikulära skelettet (i synnerhet rörbenen). Allvarliga utvecklingsmissbildningar observerades vid systemiska exponeringar hos modern som var lägre än relevant human exponering vid den rekommenderade dosen om 100 mg en gång dagligen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Natriumstärkelseglykolat
Mikrokristallin cellulosa (E460(i))
Kalciumvätefosfat (vattenfritt) (E341ii)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering

Laktosmonohydrat
Hypromellos (E464)
Titandioxid (E171)
Makrogol (E1521)
Triacetin (E1518)
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172) (endast 100 mg tabletter)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av PVC (polyvinylklorid) förseglat med aluminiumfolie som innehåller 10 filmdragerade tabletter eller burk av högdensitetspolyeten (HDPE) med förslutning av polypropen som innehåller 30 eller 60 filmdragerade tabletter.

Daurismo 25 mg filmdragerade tabletter

En kartong innehåller 60 filmdragerade tabletter i 6 blister.
En kartong innehåller 60 filmdragerade tabletter i en HDPE-burk.

Daurismo 100 mg filmdragerade tabletter

En kartong innehåller 30 filmdragerade tabletter i 3 blister.
En kartong innehåller 30 filmdragerade tabletter i en HDPE-burk.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17
1050 Bryssel
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Daurismo 25 mg filmdragerade tabletter

EU/1/20/1451/001

EU/1/20/1451/002

Daurismo 100 mg filmdragerade tabletter

EU/1/20/1451/003

EU/1/20/1451/004

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 26 juni 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Tyskland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumé, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att alla manliga patienter får Patientkortet via sin förskrivande läkare i varje medlemsstat där Daurismo marknadsförs. Patientkortet ska innehålla följande huvudbudskap:

- Glasdegib kan finnas i sperma vilket kan medföra en potentiell risk för fortplantnings- och utvecklingstoxicitet
- Effektiva preventivmedel (kondom med spermiedödande medel, om det finns tillgängligt) ska användas, även efter vasektomi och i åtminstone 30 dagar efter den sista dosen på grund av den

potentiella risken för exponering för glasdegib via sperma hos de manliga patienternas kvinnliga partners

- Vikten av att informera sin vårdgivare så snart en graviditet misstänks, antingen hos en kvinnlig patient eller en manlig patients kvinnliga partner
- En påminnelse om att inte donera sperma under behandlingen med Daurismo samt de efterföljande 30 dagarna efter sista dosen
- Rekommendationen att söka rådgivning kring effektivt bevarande av fertiliteten hos män innan behandling med Daurismo påbörjas.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG – 25 MG TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Daurismo 25 mg filmdragerade tabletter
glasdegib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller glasdegibmaleat motsvarande 25 mg glasdegib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos (se bipacksedeln för ytterligare information).

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1451/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Daurismo 25 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURKETIKETTER – 25 MG TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Daurismo 25 mg filmdragerade tabletter
glasdegib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller glasdegibmaleat motsvarande 25 mg glasdegib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos (se bipacksedeln för ytterligare information).

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1451/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Daurismo 25 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER – 25 MG TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Daurismo 25 mg tabletter
glasdegib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Europe MA EEIG (som logotyp för innehavaren av godkännandet för försäljning)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG – 100 MG TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Daurismo 100 mg filmdragerade tabletter
glasdegib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller glasdegibmaleat motsvarande 100 mg glasdegib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos (se bipacksedeln för ytterligare information).

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1451/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Daurismo 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURKETIKETT – 100 MG TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Daurismo 100 mg filmdragerade tabletter
glasdegib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller glasdegibmaleat motsvarande 100 mg glasdegib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos (se bipacksedeln för ytterligare information).

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1451/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Daurismo 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER – 100 MG TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Daurismo 100 mg tabletter
glasdegib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Europe MA EEIG (som logotyp för innehavaren av godkännandet för försäljning)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Daurismo 25 mg filmdragerade tabletter Daurismo 100 mg filmdragerade tabletter glasdegib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Daurismo är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Daurismo
3. Hur du tar Daurismo
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Daurismo ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Daurismo är och vad det används för

Daurismo är ett cancerläkemedel som innehåller den aktiva substansen glasdegib.

Daurismo används tillsammans med ett annat cancerläkemedel, cytarabin, för att behandla vuxna som nyligen har diagnostiserats med en typ av blodcancer som kallas akut myeloisk leukemi (AML).

Så fungerar Daurismo

Vid AML finns det cancerceller som kallas stamceller, som konstant skapar nya leukemiska cancerceller. Daurismo verkar genom att blockera en nyckelprocess, som kallas Hedgehog (Hh)-signalvägen, i dessa stamceller. På så sätt försvagas deras förmåga att skapa nya cancerceller. Genom att blockera Hh-signalvägen kan Daurismo också göra cancercellerna känsligare för ett cancerläkemedel, cytarabin, som används för att behandla AML. När man kombinerar Daurismo med läkemedlet cytarabin kan man öka patientens förväntade livslängd, eftersom man minskar cancerens tillväxt och möjligen dödar fler cancerceller.

Kontakta din läkare om du har några frågor om hur Daurismo verkar eller varför du har fått detta läkemedel.

2. Vad du behöver veta innan du tar Daurismo

Ta inte Daurismo

- om du är allergisk mot glasdegib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Daurismo

- om du eller din partner kan bli gravid (se avsnittet Graviditet, amning och fertilitet)
- om du någonsin har haft ett förlängt QT-intervall (en förändring i hjärtats elektriska aktivitet som kan orsaka allvarliga oregelbundna hjärtrytmer) eller vet att du ligger i riskzonen för detta tillstånd
- om du tar några andra läkemedel som du har fått information om kan förlänga QT-intervallet
- om blodprover visar att du har onormala halter av elektrolyter (t.ex. av kalcium, magnesium eller kalium)
- om du har njurproblem
- om du tidigare har haft muskelkramper eller muskelsvaghet.

Tala omedelbart om för din läkare när du tar detta läkemedel

- om du har ont i musklerna eller får oförklarliga muskelkramper eller blir muskelsvag under behandlingen med Daurismo. Din läkare kan behöva ändra din dos eller avbryta din behandling tillfälligt eller permanent.

Barn och ungdomar

Daurismo ska inte användas hos patienter som är yngre än 18 år.

Andra läkemedel och Daurismo

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta inkluderar receptfria läkemedel och växtbaserade läkemedel. Detta beror på att Daurismo kan påverka hur andra läkemedel fungerar. Vissa andra läkemedel kan påverka hur Daurismo fungerar.

I synnerhet följande läkemedel kan öka risken för biverkningar med Daurismo:

- boceprevir – ett läkemedel som används för att behandla hepatit C.
- kobicistat, ritonavir, telaprevir – läkemedel som används för att behandla hiv-infektion.
- itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol – läkemedel som används för att behandla svampinfektioner.
- troleandomycin – ett läkemedel som används för att behandla bakterieinfektioner.
- konivaptan – ett läkemedel som används för att reglera obalans av vatten och salt.
- amiodaron, disopyramid, dofetilid, ibutilid, sotalol, kinidin – läkemedel som används för att behandla hjärtproblem.
- droperidol, haloperidol, pimozid – läkemedel som används för att behandla psykotiska sjukdomar.
- moxifloxacin – ett läkemedel som används för behandling av vissa typer av bakterieinfektioner.
- metadon – ett läkemedel som används för att behandla smärta och för behandling av opioidberoende.

Följande läkemedel kan minska effekten av Daurismo:

- karbamazepin, fenytoin, antiepileptiska läkemedel – läkemedel som används för att behandla kramper eller anfall.
- rifampicin – ett läkemedel som används för att behandla tuberkulos (TB).
- johannesört (*Hypericum perforatum*) – ett växtbaserat läkemedel som används för att behandla lätt nedstämdhet och lindrig oro.
- enzalutamid – ett läkemedel som används för att behandla prostatacancer.
- mitotan – ett läkemedel som används för att behandla binjurecancer.
- bosentan – ett läkemedel som används för att behandla högt blodtryck.
- efavirenz, etravirin – läkemedel som används för att behandla hiv-infektion.
- modafinil – ett läkemedel som används för att behandla sömnstörningar.
- nafcillin – ett läkemedel som används för att behandla vissa typer av bakterieinfektioner.

Daurismo med mat och dryck

Drick inte grapefruktjuice och ät inte grapefrukt under behandlingen med Daurismo, eftersom detta kan påverka mängden Daurismo i din kropp.

Graviditet, amning och fertilitet

Graviditet

Du får inte bli gravid under tiden som du tar Daurismo och du får inte ta läkemedlet om du är gravid. Daurismo kan orsaka allvarliga medfödda missbildningar hos spädbarn eller leda till att foster dör.

Din läkare kommer att ge dig mer information om vilka effekter Daurismo har på foster. Du kommer också att få göra ett graviditetstest innan du börjar ta läkemedlet.

Du måste omedelbart tala om för din läkare om du eller din partner blir gravid eller tros vara gravid under din behandling och i 30 dagar efter din sista dos Daurismo. Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Preventivmedel hos kvinnor och män

Kvinnor

Du ska alltid använda effektiva preventivmedel under tiden som du tar Daurismo och i minst 30 dagar efter din sista dos Daurismo. Tala med din läkare om vilka preventivmetoder som passar dig och din partner.

Män

Du ska alltid använda effektiva preventivmedel, inklusive kondomer (med spermiedödande medel, om sådana finns tillgängliga), även om du har genomgått en vasektomi, under tiden som du tar Daurismo och i minst 30 dagar efter din sista dos Daurismo.

Du ska inte donera sperma under tiden som du tar Daurismo och minst 30 dagar efter din sista dos.

Amning

Amma inte under tiden som du tar Daurismo eller i en vecka efter din sista dos Daurismo. Det är inte känt om Daurismo går över i bröstmjölk och skadar ditt barn.

Fertilitet

Daurismo kan påverka fertiliteten hos både män och kvinnor. Tala med din läkare om fertilitetsbevarande åtgärder innan du tar Daurismo.

Körförmåga och användning av maskiner

Om du känner dig trött eller upplever muskelkramper, smärta eller illamående under din behandling med Daurismo, ska du vara särskilt försiktig när du kör bil eller använder maskiner.

Daurismo innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Daurismo innehåller laktos

Detta läkemedel innehåller laktos (finns i mjölk och mejeriprodukter).

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar Daurismo

Ta Daurismo en gång dagligen vid ungefär samma tid varje dag.

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är en tablett om 100 mg som tas via munnen en gång om dagen, tillsammans med eller utan mat.

Om du får vissa biverkningar när du tar Daurismo (se avsnitt 4, "Eventuella biverkningar") kan det hända att läkaren sänker din dos eller avbryter behandlingen, tillfälligt eller permanent.

Om du kräks efter att ha tagit Daurismo

Om du kräks efter att ha tagit en dos Daurismo ska du inte ta en extra dos, utan ta bara nästa dos vid den vanliga tidpunkten.

Om du har tagit för stor mängd av Daurismo

Om du råkar ta för många tabletter ska du omedelbart tala om det för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Du kan behöva få akut läkarvård.

Om du har glömt att ta Daurismo

Om du glömmet att ta en tablett ska du ta den så snart du kommer ihåg, såvida det inte har gått mer än 10 timmar sedan den planerade doseringstiden. I sådana fall ska du hoppa över dosen. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Daurismo

Sluta inte att ta Daurismo, om inte din läkare säger åt dig att göra det.

Det är viktigt att du tar Daurismo varje dag, så länge din läkare förskriver det åt dig. Om du inte kan ta läkemedlet på det sätt som läkaren har ordinerat eller om du känner att du inte längre behöver det, ska du genast tala med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Daurismo kan orsaka allvarliga medfödda missbildningar. Det kan också leda till att foster dör eller att barnet dör kort efter födseln. Du ska inte bli gravid när du tar detta läkemedel (se avsnitt 2, "Vad du behöver veta innan du tar Daurismo").

Andra biverkningar av Daurismo, i kombination med cytarabin, inkluderar:

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare

- lågt hemoglobinvärde
- blödning
- feber
- illamående
- minskad aptit
- muskelsmärta
- trötthetskänsla
- minskat antal trombocyter (blodplättar) i blodet
- diarré
- lunginflammation
- smakförändringar
- svullnader i armar och ben
- förstoppning

- buksmärta (ont i magen)
- hudutslag
- andnöd
- kräkningar
- viktninskning
- minskat antal vita blodkroppar
- minskat antal av en viss typ av vita blodkroppar (neutrofiler)
- ledsmärta
- håravfall

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- förändringar i hjärtats elektriska aktivitet
- hjärtklappning
- infektion i blodet
- brännande känsla vid urinering samt frekvent och brådskande behov av att urinera (kan vara symtom på urinvägsinfektion)
- irritation i munnen

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Daurismo ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterkartan eller burken efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Använd inte detta läkemedel om förpackningen är skadad eller ser ut att ha manipulerats.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är glasdegib.
Daurismo 25 mg filmdragerade tabletter: varje filmdragerad tablett innehåller glasdegibmaleat motsvarande 25 mg glasdegib.
Daurismo 100 mg filmdragerade tabletter: varje filmdragerad tablett innehåller glasdegibmaleat motsvarande 100 mg glasdegib.
- Övriga innehållsämnen är:
Tablettkärna: natriumstärkelseglykolat, mikrokristallin cellulosa, kalciumvätefosfat (vattenfritt) och magnesiumstearat. Se avsnitt 2, ”Daurismo innehåller natrium”.
Filmdragering: laktosmonohydrat, hypromellos, titandioxid, makrogol, triacetin, gul järnoxid och röd järnoxid (endast 100 mg-tabletter). Se avsnitt 2, ”Daurismo innehåller laktos”.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Daurismo 25 mg filmdragerade tabletter

- Runda, gula filmdragerade tabletter med ”Pfizer” präglad på ena sidan och ”GLS 25” på andra sidan.
- Tillhandahålls i blister om 10 tabletter. Varje förpackning innehåller 60 tabletter i antingen 6 blister eller en plastburk.

Daurismo 100 mg filmdragerade tabletter

- Runda, svagt orangefärgade filmdragerade tabletter med ”Pfizer” präglad på ena sidan och ”GLS 100” på andra sidan.
- Tillhandahålls i blister om 10 tabletter. Varje förpackning innehåller 30 tabletter i antingen 3 blister eller en plastburk.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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, 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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Denna bipacksedel ändrades senast MM/ÅÅÅÅ

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.