

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Daurismo 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Daurismo 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Daurismo 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab glasdegiibmaleaati koguses, mis vastab 25 mg glasdegiibile.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1,3 mg laktoosmonohüdraati.

Daurismo 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab glasdegiibmaleaati koguses, mis vastab 100 mg glasdegiibile.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Daurismo 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

7 mm läbimõõduga ümmargune kollane õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „Pfizer“ ja teisel küljel „GLS 25“.

Daurismo 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

11 mm läbimõõduga ümmargune heleoranž õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „Pfizer“ ja teisel küljel „GLS 100“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Daurismo koos väikese annuse tsütarabiiniga on näidustatud äsja diagnoositud *de novo* või sekundaarse ägeda müeloidse leukeemia raviks täiskasvanud patsientidel, kes ei ole standardse induktsioon-keemiaravi kandidaadid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Daurismot tohib välja kirjutada ainult kasvajavastaste ravimite kasutamises kogenud arst või ravi peab toimuma vaid sellise arsti järelevalve all.

Annustamine

Soovitav annus on 100 mg glasdegiibi üks kord ööpäevas koos väikese annuse tsütarabiiniga (vt lõik 5.1). Ravi glasdegiibiga tuleb jätkata seni, kuni patsient saab sellest kliinilist kasu.

Glasdegiibi hilinenud või vahele jäänud annused

Kui patsient annuse välja oksendab, ei tohi manustada asendusannust; patsiendid peavad ootama kuni järgmise plaanilise annustamiskorrani. Kui annus jääb vahele või kui seda tavalisel ajal ei võeta, tuleb see võtta niipea, kui see patsiendile meelde tuleb, välja arvatud juhul kui plaanitud annustamisajast on möödas üle 10 tunni, mispuhul ei tohi patsient vahelejäänud annust võtta. Patsiendid ei tohi vahelejäänud annuse kompenseerimiseks võtta 2 annust korraga.

Annuse muutmine

Patsiendi individuaalse ohutus- ja taluvusprofiili alusel võib olla vajalik annuse muutmine. Kui vajalik on annuse vähendamine, tuleb glasdegiibi annust vähendada suukaudse annuseni 50 mg üks kord ööpäevas.

Juhised annuse muutmiseks ja spetsiifiliste kõrvaltoimete korral toimimiseks on toodud tabelites 1, 2, 3 ja 4.

Patsiendi vanuse, rassi, soo ega kehakaalu alusel ei pea algannust muutma (vt lõik 5.2).

Laborianalüüside ja QT-intervalli kõrvalekallete hindamine enne ravi alustamist

Enne ravi alustamist ja esimese kuu jooksul vähemalt kord nädalas tuleb määrata hemogramm ning teha elektrolüütide, neerufunktsiooni ja maksafunktsiooni analüüsid (vt lõik 4.4). Seerumi kreatiini kinaasi (*creatinine kinase*, CK) aktiivsust tuleb mõõta enne ravi alustamist ja seejärel vastavalt kliinilisele vajadusele (nt lihastega seotud nähtude ja sümptomite tekkimisel, vt lõik 4.4).

Elektrokardiogramm (EKG) tuleb teha enne ravi alustamist, ligikaudu üks nädal pärast ravi alustamist ja seejärel järgmise kahe kuu jooksul üks kord kuus, et hinnata südamelöögisageduse järgi korrigeeritud QT-intervalli (QTc) pikenemist (vt lõik 4.4).

Tabel 1. Annuse muutmise soovitused ja tegevusjuhised kõrvaltoimete korral – QT-intervalli pikenemine (südamelöögisageduse järgi korrigeeritud QT-intervalli (QTc) pikenemine vähemalt kahel erineval elektrikardiogrammil (EKG-I))

Kõrvaltoime: EKG-QTc-intervalli pikenemine	Annuse muutmise soovitused ja tegevusjuhised
QTc-intervall vahemikus 480...500 ms	Hinnake elektrolüütide sisaldust ja kliinilise näidustuse korral manustage lisa. Vaadake üle ja kohandage samaaegselt manustatavaid ravimeid, millel on teada QT pikendav toime (vt lõik 4.5). Tehke EKG vähemalt üks kord nädalas 2 nädala jooksul pärast QT pikenemise vähenemist 480 ms-ni või alla selle.

Kõrvaltoime: EKG-QTc-intervalli pikenemine	Annuse muutmise soovitused ja tegevusjuhised
QTc-intervall üle 500 ms	Hinnake elektrolüütide sisaldust ja kliinilise näidustuse korral manustage lisa. Vaadake üle ja kohandage samaaegselt manustatavaid ravimeid, millel on teada QT pikendav toime (vt lõik 4.5). Katkestage ravi Daurismoga. Jätkake ravi Daurismoga vähendatud annusega 50 mg üks kord ööpäevas seni, kuni QTc-intervall jõuab 30 ms piiresse algtasemest või 480 ms-ni või alla selle. Tehke EKG vähemalt üks kord nädalas 2 nädala jooksul pärast QT piknemise lahenemist. Kaaluge Daurismo annuse suurendamist uuesti 100 mg-ni ööpäevas, kui tehakse kindlaks teine QT piknemise põhjus.
QTc-intervalli piknemine ja eluohtlik arütmia	Lõpetage ravi Daurismoga püsivalt.

Tabel 2. Annuse muutmise soovitused ja tegevusjuhised CK väärtuse tõusu ning lihastega seotud kõrvaltoimete korral

Kõrvaltoime: CK tõusu raskusaste	Annuse muutmise soovitused ja tegevusjuhised
1. raskusaste [CK tõus $> \text{ULN} - 2,5 \times \text{ULN}$]	Jätkake ravi Daurismo sama annusega ja jälgige CK taset üks kord nädalas kuni ravieelsete väärtuste taastumiseni ning seejärel üks kord kuus. Jälgige lihassümptomeid muutuste suhtes kuni ravieelse seisundi taastumiseni. Kontrollige regulaarselt neerufunktsiooni (seerumi kreatiniinisaldust) ja tagage patsiendi piisav hüdreeritus.
2. raskusaste ilma neerukahjustuseta (seerumi Cr $\leq \text{ULN}$) [CK tõus $> 2,5 \times \text{ULN} - 5 \times \text{ULN}$]	Katkestage ravi Daurismoga ja jälgige CK taset üks kord nädalas kuni ravieelsete väärtuste taastumiseni. Jälgige lihassümptomeid muutuste suhtes kuni ravieelse seisundi taastumiseni. Pärast seda alustage uuesti ravi Daurismo sama annusega ja jälgige CK taset üks kord kuus. Kontrollige regulaarselt neerufunktsiooni (seerumi kreatiniinisaldust) ja tagage patsiendi piisav hüdreeritus. Sümptomite taastekkimisel katkestage ravi Daurismoga kuni ravieelse seisundi taastumiseni. Alustage uuesti ravi Daurismo annusega 50 mg ööpäevas ja järgige samu jälgimissoovitusi. Kui sümptomid püsivad, kaaluge ravi Daurismoga lõpetamist.
3. või 4. raskusaste ilma neerukahjustuseta (seerumi Cr $\leq \text{ULN}$) [3. raskusaste (CK tõus $> 5 \times \text{ULN} - 10 \times \text{ULN}$)] [4. raskusaste (CK tõus $> 10 \times \text{ULN}$)]	Katkestage ravi Daurismoga ja jälgige CK taset üks kord nädalas kuni kuni ravieelsete väärtuste taastumiseni. Jälgige lihassümptomeid muutuste suhtes kuni ravieelse seisundi taastumiseni. Kontrollige regulaarselt neerufunktsiooni (seerumi kreatiniini) ja tagage patsiendi piisav hüdreeritus.

Kõrvaltoime: CK tõusu raskusaste	Annuse muutmise soovitused ja tegevusjuhised
	Kui neerufunktsioon ei ole halvenenud ja CK väärtused saavutavad ravieelse taseme, kaaluge ravi jätkamist Daurismo annusega 50 mg ööpäevas. 2 kuu jooksul pärast Daurismo manustamise taasalustamist tuleb CK taset mõõta üks kord nädalas ja seejärel üks kord kuus.
2., 3. või 4. raskusaste koos neerukahjustusega (seerumi Cr > ULN CTCAE 4.0 alusel)	Kui neerufunktsioon on halvenenud, katkestage ravi Daurismoga, tagage patsiendi piisav hüdreeritus ja hinnake neerukahjustuse teisi sekundaarseid põhjuseid. Jälgige CK taset ja seerumi kreatiniinisaldust üks kord nädalas kuni ravieelsete väärtuste taastumiseni. Jälgige lihassümptomeid muutuste suhtes kuni ravieelse seisundi taastumiseni. Kui CK taseme ja seerumi kreatiniinisalduse ravieelsed väärtused taastuvad, kaaluge ravi jätkamist Daurismo annusega 50 mg ööpäevas ja mõõtke CK taset 2 kuu jooksul üks kord nädalas ning seejärel üks kord kuus; vastasel korral lõpetage ravi püsivalt.

Lühendid: CK (*creatine kinase*) = kreatiini kinaas; Cr (*creatinine*) = kreatiniin; ULN (*upper limit of normal*) = normivahemiku ülempiir; CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) = kõrvalnähtude terminoloogia ühised kriteeriumid.

Tabel 3. Annuse muutmise soovitused ja tegevusjuhised kõrvaltoimete korral – hematoloogiline toksilisus

Kõrvaltoime: hematoloogiline toksilisus	Annuse muutmise soovitused ja tegevusjuhised
Trombotsüütide arv < $10 \times 10^9/l$ kauem kui 42 päeva, kui pole seda põhjustavat haigust	Lõpetage ravi Daurismoga ja väikese annuse tsütarabiiniga püsivalt.
Neutrofiilide arv < $0,5 \times 10^9/l$ kauem kui 42 päeva, kui pole seda põhjustavat haigust	Lõpetage ravi Daurismoga ja väikese annuse tsütarabiiniga püsivalt.

Tabel 4. Annuse muutmise soovitused ja tegevusjuhised kõrvaltoimete korral – mittehematoloogiline toksilisus

Kõrvaltoime: mittehematoloogiline toksilisus	Annuse muutmise soovitused ja tegevusjuhised
	Kui kõrvaltoime põhjuseks arvatakse olevat väikese annusena tsütarabiin ja mitte Daurismo, võib muuta tsütarabiini annust ning jätkata Daurismo annusega.
3. raskusaste*	Katkestage ravi Daurismoga ja/või väikese annuse tsütarabiiniga, kuni sümptomid $\leq$ 1. raskusastmeni paranevad või saavutavad ravieelse taseme. Jätkake ravi Daurismo sama annusega või vähendatud annusega 50 mg. Jätkake ravi väikese annuse tsütarabiini sama annusega või vähendatud annusega 15 mg või 10 mg. Toksilisuse taastekkimisel lõpetage ravi Daurismoga ja/või väikese annuse tsütarabiiniga püsivalt.†
4. raskusaste*	Katkestage ravi Daurismoga, kuni sümptomid $\leq$ 1. raskusastmeni paranevad või saavutavad ravieelse taseme. Pärast sümptomite paranemist jätkake ravi Daurismo annusega 50 mg või lõpetage ravi oma äranägemise järgi.

* Raskusastmed CTCAE 4.0 järgi: 1. raskusaste on kerge, 2. raskusaste mõõdukas, 3. raskusaste raske ning 4. raskusaste eluohtlik.

† Kui tehakse otsus väikese annuse tsütarabiini püsiva kasutamise lõpetamiseks, tuleb lõpetada ka ravi Daurismoga, välja arvatud juhul, kui patsient saab kliinilist kasu ravist Daurismoga ja talub ravi.
Lühendid: CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) = kõrvalnähtude terminoloogia ühised kriteeriumid.

Annuse muutmine mõõdukate CYP3A4 indutseerijate samaaegse kasutamise korral

Daurismo samaaegset kasutamist mõõdukate CYP3A4 indutseerijatega tuleb vältida. Kui mõõdukate CYP3A4 indutseerijate samaaegset kasutamist ei saa vältida, tuleb Daurismo annust suurendada lubatud piirini, nagu on näidatud tabelis 5. Kui ravi mõõduka CYP3A4 indutseerijaga on lõpetatud 7 päeva tagasi, võib jätkata ravi Daurismo selle annusega, mida kasutati enne mõõduka CYP3A4 indutseerijaga ravi alustamist (vt lõik 4.5).

Tabel 5. Daurismo annuse muutmise soovitused mõõdukate CYP3A4 indutseerijate samaaegse kasutamise korral

Käesolev annus	Kohandatud annus
100 mg suukaudselt üks kord ööpäevas	200 mg suukaudselt üks kord ööpäevas
50 mg suukaudselt üks kord ööpäevas	100 mg suukaudselt üks kord ööpäevas

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Kerge, mõõduka ega raske maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge, mõõduka ega raske neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Hemodialüüs-ravi vajavate patsientide kohta andmed puuduvad (vt lõik 5.2).

Eakad (≥ 65 -aastased)

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Lapsed

Daurismo ohutus ja efektiivsus lastel (vanuses < 18 aastat) ei ole tõestatud. Daurismot ei tohi kasutada lastel, kuna selle eeldatav kasu pole oluliselt suurem teiste lastel kasutamiseks heakskiidetud ravimite omast (vt lõik 5.1).

Manustamisviis

Daurismo on ette nähtud suukaudseks kasutamiseks. Seda võib võtta koos toiduga või ilma.

Patsiente tuleb juhendada võtma annust iga päev ligikaudu samal kellaajal.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Embrüofetaalne toksilisus

Toimemehhanismi ja embrüofetaalse arengulise toksilisuse loomkatsete alusel võib Daurismo rasedatele manustamisel põhjustada embrüofetaalset surma või raskeid sünnidefekte. Rasedaid tuleb teavitada potentsiaalsest ohust lootele (vt lõik 4.6).

Daurismot ei tohi kasutada raseduse ajal ega fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Enne ravi alustamist Daurismoga tuleb fertiilses eas naisi raseduse suhtes kontrollida. Fertisles eas naised peavad ravi ajal Daurismoga ja vähemalt 30 päeva jooksul pärast viimast annust kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).

Mehed

Glasdegiib võib erituda spermaga. Naispartneritega meespatsiente tuleb teavitada potentsiaalsest ravimiga kokkupuute ohust sperma kaudu ja neil tuleb soovitada kasutada ravi ajal Daurismoga ning vähemalt 30 päeva pärast viimast annust iga vahekorra ajal efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid, sealhulgas kondoomi (võimaluse korral spermitsiidiga), ja seda isegi vasektoomiajärgselt, et vältida raseda partneri või fertiilses eas naispartneri kokkupuudet ravimiga (vt lõik 4.6).

Kui naispatsient või meespatsiendi naispartner ravi ajal Daurismoga või 30 päeva jooksul pärast viimast annust rasestub või arvab, et võib olla rasestunud, tuleb sellest viivitamatult teavitada oma tervishoiutöötajat (vt lõik 4.6).

Mittekliiniliste ohutuse uuringute alusel võib glasdegiib kahjustada meeste reproduktiivset funktsiooni. Mehed peaksid enne ravi alustamist Daurismoga pöörduma nõustamisele fertiilsuse efektiivse säilitamise osas (vt lõik 4.6).

QT-intervalli pikenemine

Randomiseeritud uuringus (uuring 1) ägeda müeloidse leukeemia (ÄML) ja suure riskiga müelodüsplastilise sündroomiga (MDS) patsientidel, keda raviti Daurismo ning väikese annuse tsütarabiini või ainult väikese annuse tsütarabiiniga, teatati EKG QT-intervalli pikenemisest 3./4. raskusastme kõrvaltoimeni 3,5%-l Daurismo ja väikese annuse tsütarabiiniga ravitud patsientidel võrreldes 2,4% vaid väikese annuse tsütarabiiniga ravitud patsientidega.

Enne ravi alustamist Daurismoga, esimese kuu jooksul vähemalt korra nädalas ja seejärel kogu ravi ajal korra kuus tuleb teha elektrolüütide analüüs. Elektrolüütide kõrvalekalded tuleb korrigeerida.

Hinnata tuleb samaaegselt manustatavaid ravimeid. Ravimitele, millel on teada QT-intervalli pikendav ja/või tugev CYP3A4 inhibeeriv toime, peab kaaluma alternatiive.

EKG tuleb teha enne Daurismoga ravi alustamist, ligikaudu nädal pärast ravi alustamist ja seejärel järgmise kahe kuu jooksul korra kuus, et hinnata QTc-intervalli pikenemist. Kaasasündinud pika QT sündroomi, südame paispuudulikkuse, elektrolüütide kõrvalekallete ja QT-intervalli teadaolevalt pikendavate ravimite võtmise korral soovitatakse sagedamaid EKG-sid. Kõrvalekallete korral tuleb EKG-d korrata. Kõrvalekalletega tuleb kiiresti tegeleda ja kaaluda tuleb annuse muutmist (vt lõik 4.2 ja 4.5).

Hemogrammi ja maksafunktsiooni jälgimine

Enne ravi alustamist ja esimese kuu jooksul vähemalt kord nädalas tuleb määrata hemogramm ning hinnata maksafunktsiooni. Seejärel tuleb maksafunktsiooni ja hemogrammi jälgida kliinilise vajaduse kohaselt, aga vähemalt üks kord kuus. Maksa- või hematoloogilise toksilisuse esinemise korral võib olla vaja annust muuta (vt lõik 4.2).

Lihastega seotud kõrvaltoimed

Uuringus 1 täheldati lihasespasme 30,9% patsientidel, keda raviti nii Daurismo kui ka väikese annuse tsütarabiiniga, võrreldes mitte ühegi patsiendiga, keda raviti vaid väikese annuse tsütarabiiniga.

Kõiki Daurismoga ravi alustavaid patsiente tuleb teavitada lihastega seotud kõrvaltoimete riskist. Neid tuleb juhendada teatama viivitamatult mis tahes seletamatust lihasevalust, -hellusest või -nõrkusest, mis tekib ravi ajal Daurismoga või jääb pärast ravi lõppu püsima.

Seerumi CK aktiivsust tuleb mõõta enne ravi alustamist Daurismoga ja seejärel vastavalt kliinilisele vajadusele (nt lihastega seotud nähtude ja sümptomite tekkimisel). CK aktiivsuse suure raskusastme tõusu soovitatakse käsitleda kohalikele ravistandarditele ja ravijuhistele tuginedes. Järgida tuleb annuse muutmise soovitusi ja tegevusjuhised (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Olemasoleva neerukahjustuse või neerude talitlushäire riskiteguritega patsiente tuleb hoolikalt jälgida. Neerufunktsiooni tuleb hinnata enne ravi alustamist Daurismoga ja seejärel esimese kuu jooksul vähemalt korra nädalas. Elektrolüüte ja neerufunktsiooni tuleb ravi ajal jälgida ühe korra kuus (vt lõik 4.2).

Abiained

Laktoositalumatus

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimpreparaatide mõju glasdegiibi farmakokineetikale

In vitro tagab CYP3A4 enamiku glasdegiibi kõrvaldamise ning osaleb teiste vähemtähtsate oksüdatiivsete metaboliitide moodustumises; CYP2C8-l ja UGT1A9-l on glasdegiibi metabolismis väike roll.

Ained, mis võivad suurendada glasdegiibi plasmakontsentratsiooni

CYP3A4 inhibiitorid

Ketokonasooli, mis on CYP3A4 tugev inhibiitor, 7 päeva jooksul üks kord ööpäevas manustatav 400 mg annus suurendas tervetel uuritavatel glasdegiibi ühe 200 mg suukaudse annuse kõveraaltust

keskmist pindala (AUC_{inf}) 2,4 korda ja maksimaalset plasmakontsentratsiooni (C_{max}) 40% võrra. Ravimi manustamisel koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nt botsepreviir, kobitsistaat, konivaptaan, itrakonasool, ketokonasool, posakonasool, telapreviir, troleandomütsiin, vorikonasool, ritonaviir, greip või greibimahla) tuleb olla ettevaatlik, kuna glasdegiibi plasmakontsentratsioon võib suureneeda. Võimaluse korral soovitatakse valida alternatiivne kaasuv ravim, millel ei ole CYP3A4 inhibeerimise potentsiaali või millel on see minimaalne (vt lõik 4.4).

Mao pH-d mõjutavad ravimid

Glasdegiibi ühekordse 100 mg annuse manustamine tühja kõhuga koos prootonpumba inhibiitori (PPI) rabeprasooli mitme annusega ei põhjustanud glasdegiibi plasmaekspositsiooni muutust (AUC_{inf} suhe: 100,6%). Glasdegiibi tohib manustada koos happelisust vähendavate ravimitega (sh PPI-d, H_2 -retseptori antagonistid ja lokaalse toimega antatsiidid).

Ained, mis võivad vähendada glasdegiibi plasmakontsentratsiooni

CYP3A4 indutseerijad

Rifampitsiini, mis on CYP3A4 tugev indutseerija, 11 päeva jooksul üks kord ööpäevas manustatav 600 mg annus vähendas tervetel uuritavatel glasdegiibi ühe 100 mg annuse kõveraallust keskmist pindala (AUC_{inf}) 70% võrra ja C_{max} 'i 35% võrra. Tugevate CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, karbamasepiin, ensalutamiid, mitotaan, fenütoiin ja naistepuna) samaaegset kasutamist tuleb vältida, kuna see vähendab tõenäoliselt glasdegiibi plasmakontsentratsiooni.

Simulatsioonid füsioloogial põhinevate farmakokineetiliste mudelitega viitasid, et efavirensi (CYP3A4 mõõduka indutseerija) manustamine koos glasdegiibiga vähendab glasdegiibi AUC_{inf} 'i 55% võrra ja C_{max} 'i 25% võrra. Mõõdukate CYP3A4 indutseerijate (nt bosentaan, efavirens, etraviriin, modafiniil, naftsilliin) samaaegset kasutamist tuleb vältida, kuna need võivad samuti vähendada glasdegiibi plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.4). Kui mõõdukate CYP3A4 indutseerijate kasutamist ei saa vältida, tuleb Daurismo annust suurendada (vt lõik 4.2).

Glasdegiibi mõju teiste ravimpreparaatide farmakokineetikale

Farmakodünaamilised koostoimed

Teadaolevalt QT-intervalli pikendavad ravimpreparaadid

Glasdegiib võib pikendada QT-intervalli. Seetõttu tuleb glasdegiibi kasutamist koos teiste QT-intervalli teadaolevalt pikendavate või torsaadi (*torsades de pointes*) indutseerivate ravimpreparaatidega (nt amiodaroon, disopüramiid, dofetiliid, ibutiliid, sotalool, kinidiin, droperidool, haloperidool, metadoon, moksifloksatsiin, pimosiid) hoolikalt kaaluda (vt lõik 4.2 ja 4.4).

Farmakokineetilised koostoimed

Ravimite transporterid

In vitro uuringud on näidanud, et glasdegiibil võib olla potentsiaal inhibeerida kliiniliselt asjakohases kontsentratsioonis P-glükoproteiini (P-gp, seedetraktis) ja rinnavähi resistentsusvalgu (*breast cancer resistance protein*, BCRP, süsteemselt ning seedetraktis) vahendatud transportimist. Seetõttu on glasdegiibiga kasutamisel koos P-gp ja BCRP kitsa terapeutilise indeksiga substraatidega (nt digoksiin) vajalik ettevaatus.

Transporterite inhibitsiooni in vitro uuringud

In vitro uuringud on näidanud, et glasdegiibil võib olla potentsiaal inhibeerida kliiniliselt asjakohases kontsentratsioonis (MATE)1 ja MATE2K-d.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel

Kui Daurismot kasutatakse rasestumisvõimelistel naistel, tuleb neil soovitada rasestumist vältida. Enne ravi alustamist tuleb rasestumisvõimelisi naisi raseduse suhtes kontrollida. Kui patsient Daurismoga ravi ajal rasestub, tuleb teda teavitada potentsiaalsest ohust lootele.

Toimemehhanismi ja embrüofetaalse arengu loomkatsete alusel võib Daurismo rasedatele naistele manustamisel loodet kahjustada. Seda ravimpreparaati võtavad rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal Daurismoga ja vähemalt 30 päeva jooksul pärast viimast annust kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Kui naispatsient ravi ajal Daurismoga või 30 päeva jooksul pärast viimast annust rasestub või arvab, et võib olla rasestunud, tuleb sellest viivitamatult teavitada oma tervishoiutöötajat (vt lõik 4.4).

Mehed

Glasdegiib võib erituda spermaga. Meespatsiendid ei tohi olla spermadoonorid ravi ajal Daurismoga ja vähemalt 30 päeva pärast viimast annust. Naispartneritega meespatsiente tuleb teavitada potentsiaalsest ravimiga kokkupuute ohust sperma kaudu ja neil tuleb soovitada kasutada ravi ajal Daurismoga ning vähemalt 30 päeva pärast viimast annust iga vahekorra ajal efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid, sealhulgas kondoomi (võimaluse korral spermitsiidiga), ja seda isegi vasektoomiajärgselt, et vältida raseda partneri või fertiilses eas naispartneri kokkupuudet ravimiga. Meespatsiendid peavad teavitama oma tervishoiutöötajat viivitamatult, kui nende naispartner ravi ajal Daurismoga või 30 päeva jooksul pärast viimast annust rasestub (vt lõik 4.4).

Rasedus

Andmed Daurismo kasutamise kohta rasedatel puuduvad. Toimemehhanismi ja embrüofetaalse arengulise toksilisuse loomkatsete alusel võib glasdegiib rasedatele naistele manustamisel loodet kahjustada (vt lõik 5.3). Daurismot ei tohi kasutada raseduse ajal ega fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.4).

Imetamine

Glasdegiibi toimet rinnapiima tootmisele, selle eritumist rinnapiimaga ja selle toimet rinnaga toidetavale lapsele ei ole inimestel uuritud. Ei ole teada, kas glasdegiib või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Glasdegiibi võimalike raskete kõrvaltoimete tõttu rinnaga toidetavatele lastele ei soovitata ravi ajal Daurismoga ja vähemalt ühe nädala jooksul pärast viimast annust last rinnaga toita (vt lõik 5.3).

Fertiilsus

Mittekliiniliste ohutuse uuringute alusel võib glasdegiib kahjustada meeste reproduktiivset funktsiooni. Mehed peaksid enne ravi alustamist Daurismoga pöörduma nõustamisele fertiilsuse säilitamise efektiivsete meetmete suhtes. Toimemehhanismi alusel võib Daurismo vähendada naiste fertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Daurismo mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsiendid, kellel tekivad Daurismo võtmise ajal väsimus või muud sümptomid (nt lihasekrampid, valu, iiveldus), mis mõjutavad reaktsioonikiirust, peavad olema autojuhtimise ja masinate käsitsemise ajal ettevaatlikud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Daurismo üldine ohutusprofiil põhineb kliiniliste uuringute, sh uuringu 1 andmetel, kus osales 84 patsienti, kellel oli ÄML (N = 75) või suure riskiga MDS (N = 9). Daurismo ekspositsiooni mediaan kogu andmestiku kohta oli 75,5 päeva.

Kõige sagedasemad ($\geq 20\%$) kõrvaltoimed, millest teatasid Daurismot võtavad patsiendid, olid aneemia (45,2%), hemorraagiad (45,2%), febriline neutropeenia (35,7%), iiveldus (35,7%), söögiisu vähenemine (33,3%), väsimus (30,9%), lihasespasmid (30,9%), trombotsütopeenia (30,9%), pürektsia

(29,7%), kõhulahtisus (28,5%), düsgeusia (26,1%), perifeersed tursed (26,1%), kõhukinnisus (25%), kõhuvalu (25%), lööve (25%), düspnoe (25%), oksendamine (21,4%) ja kehakaalu vähenemine (20,2%).

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed, mis viisid Daurismot võtvatel patsientidel annuse vähendamiseni, olid lihasespasmid (4,7%), väsimus (3,5%), febrilne neutropeenia (3,5%), aneemia (2,3%), trombotsütopeenia (2,3%), ja QT-intervalli pikenemine elektrokardiograafial (2,3%). Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed, mis viisid Daurismot võtvatel patsientidel ravi püsiva lõpetamiseni, olid pneumoonia (5,9%), febrilne neutropeenia (3,5%), ja iiveldus (2,3%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 6 on esitatud ravi ajal Daurismoga teatatud kõrvaltoimed. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse rühmade alusel. Esinemissageduse rühmad on väga sage ($\geq 1/10$) ja sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud kahanevas järjekorras kõigi raskusastmete esinemissageduse järgi.

Tabel 6. Kliinilistes uuringutes teatatud kõrvaltoimed (N = 84)

Organsüsteemi klass	Eelistermin	Kõik raskusastmed		
		Esinemis-sagedus	Kõik raskusastmed (%)	≥ 3 . raskusaste (%)
Infektsioonid ja infestatsioonid	Pneumoonia	Väga sage	28,5	23,8
	Sepsis	Sage	5,9	5,9
	Kuseteede infektsioon	Sage	5,9	1,1
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia	Väga sage	45,2	41,6
	Febrilne neutropeenia	Väga sage	35,7	35,7
	Trombotsütopeenia	Väga sage	30,9	30,9
	Neutropeenia	Väga sage	15,4	11,9
Ainevahetus- ja toitumishäired	Söögiisu vähenemine	Väga sage	33,3	3,5
Närvisüsteemi häired	Düsgeusia ^a	Väga sage	26,1	0
Südame häired	QT-intervalli pikenemine elektrokardiograafial ^b	Sage	8,3	3,5
	Kodade virvendus	Sage	7,1	2,3
Vaskulaarsed häired	Hemorraagiad ^c	Väga sage	45,2	11,9
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe	Väga sage	25	7,1
Seedetrakti häired	Iiveldus	Väga sage	35,7	2,3
	Kõhulahtisus	Väga sage	28,5	4,7
	Kõhukinnisus	Väga sage	25	1,1
	Ülakõhuvalu ^d	Väga sage	25	0
	Oksendamine	Väga sage	21,4	2,3
	Stomatiit	Sage	4,7	0
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve ^e	Väga sage	25	2,3
	Alopeetsia	Väga sage	10,7	0
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihasespasmid ^f	Väga sage	30,9	5,9
	Artralgia	Väga sage	11,9	0
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	Väga sage	30,9	14,2
	Kehakaalu vähenemine	Väga sage	20,2	2,3
	Püreksia	Väga sage	29,7	2,3
	Perifeersed tursed	Väga sage	26,1	0

Organsüsteemi klass	Eelistermin	Kõik raskusastmed		
		Esinemis-sagedus	Kõik raskusastmed (%)	≥ 3. raskusaste (%)
Uuringud	Trombotsüütide arvu vähenemine	Väga sage	16,6	16,6
	Leukotsüütide arvu vähenemine	Väga sage	15,4	13
	Neutrofiilide arvu vähenemine	Väga sage	13	13

^a. Düsgeusia hõlmab järgmisi eelistermineid: düsgeusia, ageusia.

^b. QT-intervalli pikenemine elektrokardiograafial hõlmab järgmisi eelistermineid: QT-intervalli pikenemine elektrokardiograafial, ventrikulaarne tahhükardia.

^c. Hemorraagiad hõlmavad järgmisi eelistermineid: petehhiad, ninaverejooks, verevalum, hematoom, intrakraniaalne verejooks, purpura, rektaalne verejooks, anaalne verejooks, ekhümoos, seedetrakti verejooks, igemete verejooks, hematuuria, verejooks, verejooks suust, ajuverejooks, silma sidekesta verejooks, silma verevalum, silma verejooks, mao verejooks, veriokse, verikõha, verejooks hemorroididest, implantaadi piirkonna hematoom, süste piirkonna hematoom, retroperitoneaalne verejooks, subarahnoidaalne verejooks, trombootiline trombotsütopeeniline purpura, söögitoru verejooks, kusejuha verejooks.

^d. Kõhuvalu hõlmab järgmisi eelistermineid: kõhuvalu, ülakõhuvalu, alakõhuvalu.

^e. Lööve hõlmab järgmisi eelistermineid: erüteem, kihelus, lööve, makulaarne lööve, makulopapulaarne lööve, kihelev lööve.

^f. Lihasespasmid hõlmavad järgmisi eelistermineid: lihase tahtmatud kokkutõmbed, lihasespasmid, lihasepinge, luu- ja lihaskonna valu, lihasevalu.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Lihasespasmid

Uuringus 1 teatati lihasespasmidest (kõik raskusastmed) 22,6% patsientidel, keda raviti nii Daurismo kui ka väikese annuse tsütarabiiniga, võrreldes 4,8% patsientidega, keda raviti vaid väikese annuse tsütarabiiniga. 3. ja 4. raskusastme lihasespasmidest teatati 4,7% patsientidel, keda raviti nii Daurismo kui ka väikese annuse tsütarabiiniga, võrreldes mitte ühegi patsiendiga, keda raviti vaid väikese annuse tsütarabiiniga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Daurismole pole spetsiifilist antidooti. Daurismo üleannustamise ravi peab hõlmama sümptomaatilist ravi ja EKG jälgimist.

Kliinilistes uuringutes on glasdegiibi manustatud kuni 640 mg ööpäevas. Teatatud annust piiravad toksilised toimed olid iiveldus, oksendamine, dehüdratsioon, hüpotensioon, väsimus, peapööritus, hüpoksia, pleuraefusioon ja perifeerne turse.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, teised kasvajavastased ained, ATC-kood: L01XJ03

Toimemehhanism

Glasdegiib inhibeerib Hedgehogi (Hh) signaalirada, mis seondub transmembraanse valguga Smoothed (SMO), vähendades gliomiga seotud onkogeeni (*glioma-associated oncogene*, GLI) nimelise transkriptsioonifaktori ja alaneva signaaliraja aktiivsust. Hh-signaalirada on vajalik leukeemiliste tüvirakkude (*leukaemic stem cell*, LSC) populatsiooni säilitamiseks, mistõttu vähendab glasdegiibi seondumine SMO-ga ja selle inhibeerimine GLI1 sisaldust ÄML-i rakkudes ning ÄML-i rakkude leukeemia aktiveerimise potentsiaali. Hh-signaalirada arvatakse olevat seotud ka resistentsusega keemiaravile ja suunatud ravile. ÄML-i prekliinilises mudelis inhibeeris glasdegiib koos väikese annuse tsütarabiiniga kasvaja suurenemist rohkem kui glasdegiib või väikese annusena tsütarabiin eraldi. Nende kombinatsiooni toimemehhanismi täielikult aga ei tunta.

Südame elektrofüsioloogia

Patsientidel, keda raviti Daurismo supratrapeutilise annusega > 270 mg, täheldati südame löögisageduse järgi korrigeeritud QT-intervalli (QTc) pikenemist. Glasdegiibi manustamise mõju QTc-intervallile hinnati randomiseeritud ühe annusega topeltpimedas 4 rühmaga ristuva ülesehitusega platseebokontrollitud ja moksifloksatsiiniga kontrollitud avatud uuringus, kus osales 36 tervet uuritavat. Teraapeutilise plasmakontsentratsiooni juures (mis saavutati ühekordse 150 mg annusega) oli platsebo ja algtaseme suhtes korrigeeritud QTc-intervalli suurim muutus 8,03 ms (90% usaldusvahemik: 5,85; 10,22 ms). Terapeutilisest kontsentratsioonist ligikaudu kaks korda suurema kontsentratsiooni juures (supratrapeutiline kontsentratsioon, mis saavutati ühekordse 300 mg annusega) oli QTc-intervalli muutus 13,43 ms (95% usaldusvahemik: 11,25; 15,61 ms). Positiivse kontrollina kasutatud moksifloksatsiini (400 mg) korral oli QTc-intervalli keskmine muutus algtasemega võrreldes 13,87 ms. Mitte ükski uuritav ei vastanud pärast ühtki ravi absoluutse QTc-intervalli ≥ 480 ms ega QTc-intervalli algtaseme ≥ 30 ms võrra muutumise kategooria kriteeriumidele. Urijad ei pidanud mitte ühtki EKG kõrvalekallet kliiniliselt oluliseks ega teatanud neist kui kõrvaltoimetest (vt lõik 4.4).

Lisaks tehti pärast ühe ja mitme annuse manustamist kolmeste seeriatena EKG-sid, et hinnata üksi manustatava glasdegiibi mõju QTc-intervallile 70 kaugelearenenud vähiga patsiendil (5 mg kuni 640 mg üks kord ööpäevas). Annuse-reaktsiooni seose analüüsi alusel muutus QTc-intervall algtasemega võrreldes hinnanguliselt keskmiselt 5,30 ms (95% usaldusvahemik: 4,40; 6,24 ms) keskmise täheldatud C_{max} 'i juures tasakaaluolekus pärast glasdegiibi soovitusliku annuse manustamist (100 mg üks kord ööpäevas).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Daurismot koos väikese annuse tsütarabiiniga uuriti mitmekeskeskuselises randomiseeritud avatud II faasi uuringus (uuring 1) kokku 132 patsiendil, kelle hulka kuulusid 116 patsienti varem ravimata *de novo* või sekundaarse ÄML-iga, kes ei olnud intensiivse keemiaravi kandidaadid ehk vastasid vähemalt ühele järgmistest kriteeriumidest: a) vanus ≥ 75 aastat, b) raske südamehaigus, c) ravieelne Ida onkoloogiaalase koostöörühma (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) sooritusvõime skoor 2 või d) seerumi kreatiniini algtase $> 1,3$ mg/dl. Patsiendid randomiseeriti suhtes 2 : 1 rühma, kes said Daurismot (100 mg suukaudselt üks kord ööpäevas) koos väikese annuse tsütarabiiniga (20 mg subkutaanselt kaks korda ööpäevas 28-päevase tsükli 1. kuni 10. päeval) ($n = 78$), ning rühma, kes said ainult väikese annusena tsütarabiini ($n = 38$) 28-päevaste tsüklitena, kuni tekkis haiguse progressioon või vastuvõetamatu toksilisus. Patsiendid stratifitseeriti randomiseerimise ajal tsütogeneetiliste prognoostiliste riskitegurite järgi (madal/keskmine või kõrge risk).

Ravieelsed demograafilised andmed ja haiguse omadused on esitatud tabelis 7. Kaks ravirühma olid ravieelsete demograafiliste andmete ja haiguse omaduste alusel üldjoontes tasakaalus. Mõlemas rühmas oli 40%-l ÄML-iga patsientidest kõrge tsütogeneetiline risk ja 60%-l madal/keskmine tsütogeneetiline risk.

Efektiivsust tõestas see, et üldine elulemus (*overall survival*, OS, mis oli määratletud kui elulemus alates randomiseerimise kuupäevast kuni mis tahes põhjusel suremiseni) paranes rühmas, kes said

Daurismot koos väikese annuse tsütarabiiniga, võrreldes rühmaga, kes said vaid väikese annusena tsütarabiini. Pärast järelkontrolli perioodi mediaanpikkusega ligikaudu 20 kuud, mille jooksul täheldati 81% surmajuhtudest, leiti, et Daurismo koos väikese annuse tsütarabiiniga oli ÄML-iga patsientide ravimisel tõhusam kui vaid väikese annusena tsütarabiin (joonis 1). Efektiivsuse tulemused on esitatud tabelis 8.

Tabel 7. ÄML-iga patsientide ravieelsed demograafilised andmed ja haiguse omadused

Demograafilised andmed ja haiguse omadused	Daurismo koos väikese annuse tsütarabiiniga (N = 78)	Ainult väikese annusena tsütarabiin (N = 38)
Demograafilised andmed		
Vanus		
Mediaan (<i>min, max</i>) (aastat)	77 (64, 92)	76 (58, 83)
≥ 75 aastat N (%)	48 (62)	23 (61)
Sugu, N (%)		
Mehed	59 (76)	23 (61)
Naised	19 (24)	15 (39)
Rass, N (%)		
Valged	75 (96)	38 (100)
Mustanahalised või afroameeriklased	1 (1)	0 (0)
Aasialased	2 (3)	0 (0)
Haiguse omadused		
Haiguse anamnees, N (%)		
<i>De novo</i> ÄML	38 (49)	18 (47)
Sekundaarne ÄML	40 (51)	20 (53)
Hüpometüleeriva ravimi (detsitabiin või asatsitidiin) varasem kasutamine, N (%)	11 (14)	6 (16)
ECOG PS^a, N (%)		
0...1	36 (46)	20 (53)
2	41 (53)	18 (47)
Tsütogeneetiline risk, N (%)		
Kõrge/keskmine	49 (63)	21 (55)
Madal	29 (37)	17 (45)
Ravieelne raske südamehaigus, N (%)	52 (67)	20 (53)
Ravieelne seerumi kreatiniin > 1,3 mg/dl, N (%)	15 (19)	5 (13)

Lühendid: ÄML = äge müeloidne leukeemia; ECOG PS (*Eastern Cooperative Oncology Group performance status*) = Ida onkoloogiaalase koostöörühma sooritusvõime skoor; N = patsientide arv.

^a Ravieelset ECOG PS-i ei teatatud ühe patsiendi kohta rühmas, kes said Daurismot koos väikese annuse tsütarabiiniga.

Tabel 8. ÄML-i ravi efektiivsuse tulemused uuringust 1

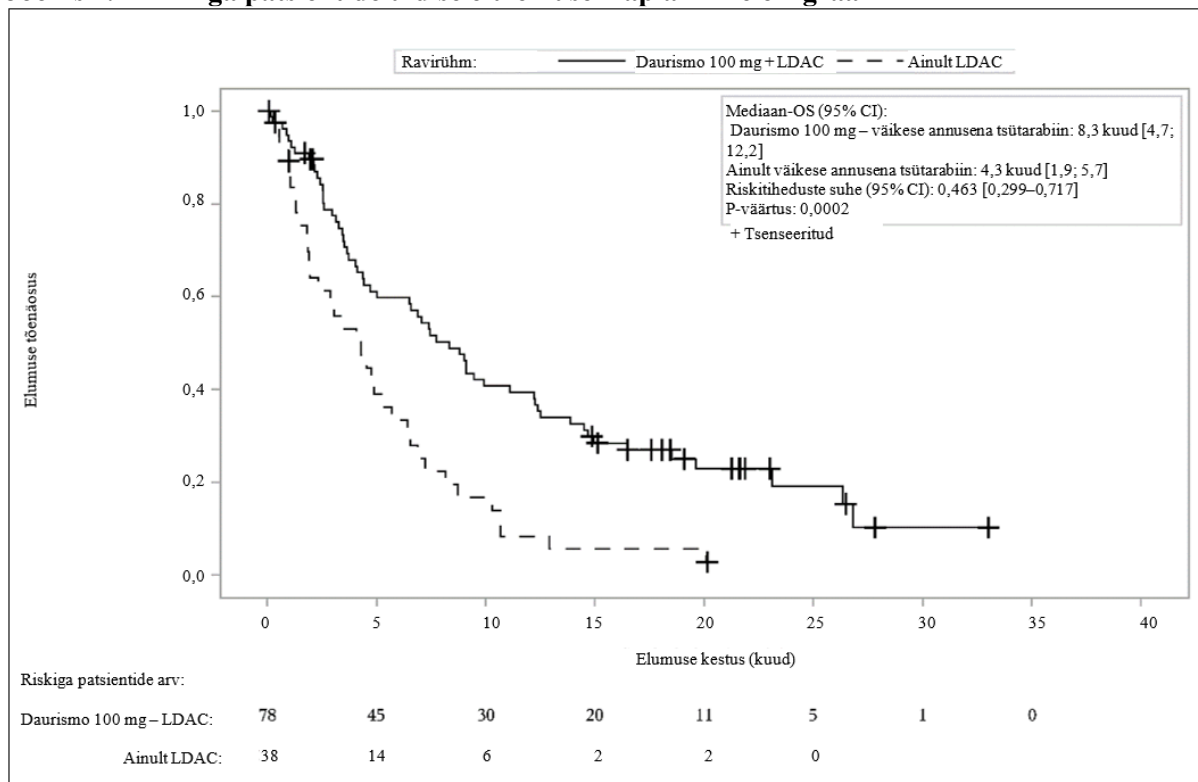
Tulemusnäitaja/uuringupopulatsioon	Daurismo koos väikese annuse tsütarabiiniga	Ainult väikese annusena tsütarabiin
OS ÄML-iga uuringupopulatsioonis	N = 78	N = 38
Mediaan elulemus, kuud (95% CI)	8,3 (4,7; 12,2)	4,3 (1,9; 5,7)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^a	0,463 (0,299; 0,717)	
p-väärtus ^b	0,0002	
OS <i>de novo</i> ÄML-iga uuringupopulatsioonis	N = 38	N = 18
Mediaan elulemus, kuud (95% CI)	6,6 (3,7; 12,4)	4,3 (1,3; 10,7)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^a	0,670 (0,362; 1,239)	
p-väärtus ^b	0,0991	
OS sekundaarse ÄML-iga uuringupopulatsioonis	N = 40	N = 20
Mediaan elulemus, kuud (95% CI)	9,1 (4,4; 16,5)	4,1 (1,5; 6,4)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^a	0,287 (0,151; 0,548)	
p-väärtus ^b	< 0,0001	
Madala/keskmise tsütogeneetilise riskiga rühm	N = 49	N = 21
Mediaan elulemus, kuud (95% CI)	11,1 (7,1; 14,9)	4,4 (1,8; 8,7)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^a	0,417 (0,233; 0,744)	
p-väärtus ^b	0,0011	
Kõrge tsütogeneetilise riskiga rühm	N = 29	N = 17
Mediaan elulemus, kuud (95% CI)	4,4 (3,4; 9,1)	3,1 (1,1; 6,4)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^a	0,528 (0,273; 1,022)	
p-väärtus ^b	0,0269	

Lühendid: ÄML = äge müeloidne leukeemia; CI (*confidence interval*) = usaldusvahemik; N = patsientide arv; OS (*overall survival*) = üldine elulemus.

^a. Riskitiheduste suhe (Daurismo koos väikese annuse tsütarabiiniga / ainult väikese annusena tsütarabiin) Coxi võrdeliste riskide mudel, stratifitseerituna prognoosikihi järgi.

^b. 1-suunaline p-väärtus stratifitseeritud logaritmilise astaktesti alusel, mis põhineb tsütogeneetilisel riskil.

Joonis 1. ÄML-iga patsientide üldise elulemuse Kaplani-Meieri graafik



Lühendid: CI (*confidence interval*) = usaldusvahemik; LDAC (*low-dose cytarabine*) = väikese annusena tsütarabiin; OS (*overall survival*) = üldine elulemus.

OS-i paranemine tsütogeneetilise riski järgi eelmääratud alarühmades oli järjepidev.

Urijate teatatud ravivastuse alusel saavutati Daurismot koos väikese annuse tsütarabiiniga saavatel ÄML-iga patsientidel arvuks suurem täieliku ravivastuse (*complete response*, CR) määr (mis oli määratletud kui neutrofiilide absoluutarv $\geq 1000/\mu\text{l}$, trombotsüütide arv $\geq 100\,000/\mu\text{l}$, $< 5\%$ blaste luuüdis, vereülekandest sõltumatus ja ekstramedullaarse haiguse puudumine) (17,9% [95% usaldusvahemik: 9,4%, 26,5%]), võrreldes ainnult väikese annusena tsütarabiini saavate patsientidega (2,6% [95% usaldusvahemik: 0,0%, 7,7%]).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Daurismoga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta ÄML-i ravi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast 100 mg glasdegiibi ühekordset manustamist saabub tippkontsentratsioon plasmas kiiresti $T_{\max}$ 'i mediaaniga 2 tundi. Pärast korduvaid 100 mg üks kord ööpäevas manustamist kuni tasakaaluolekuni oli glasdegiibi $T_{\max}$ 'i mediaan ligikaudses vahemikus 1,3...1,8 tundi.

Toidu toime

Pärast glasdegiibi tablettide suukaudset manustamist oli keskmine absoluutne biosaadavus 77,1% võrreldes intravenoosse manustamisega. Glasdegiibi manustamisel koos suure rasvasisaldusega kaloririkka einega oli ekspositsioon 16% võrra väiksem (AUC_{inf}) kui üleöö paastumise korral. Toidu mõju glasdegiibi farmakokineetikale ei peeta kliiniliselt oluliseks. Glasdegiibi võib manustada koos toiduga või ilma.

Pärast 100 mg glasdegiibi üks kord ööpäevas manustamist oli vähiga patsientide glasdegiibi C_{max} 'i keskmine (variatsioonikordaja, %CV) 1252 ng/ml (44%) ja AUC_{tau} 17 210 ng•h/ml (54%).

Jaotumine

Glasdegiibi seondumine inimese plasmavalkudega *in vitro* on 91%. Keskmine (%CV) näiline jaotusruumala (V_z/F) oli 188 (20) l pärast hematoloogilise pahaloomulise haigusega patsientidele glasdegiibi ühekordse 100 mg annuse manustamist.

Biotransformatsioon

Glasdegiibi esmased metaboolsed rajad olid N-demetülatsioon, glükuronisatsioon, oksüdatsioon ja dehüdrogenisatsioon. Plasmas moodustasid glasdegiibi N-desmetüül- ja N-glükuroniidmetaboliidid ringlevast radioaktiivsusest vastavalt 7,9% ja 7,2%. Teised metaboliidid plasmas andsid individuaalselt < 5% ringlevast radioaktiivsusest.

In vitro koostoime uuringud

CYP3A4 inhibeerimise ja indutseerimise *in vitro* uuringud

In vitro uuringud on näidanud, et CYP3A4 inhibiitorid ja indutseerijad mõjutavad glasdegiibi toimet. Lisateave CYP3A4 mõõdukate indutseerijate kohta vt lõik 4.5. Tervetel uuritavatel suurendas CYP3A4 tugev inhibiitor glasdegiibi ühe 200 mg suukaudse annuse kõveraalt keskmiist pindala (AUC_{inf}) ~2,4 korda ja maksimaalset kontsentratsiooni plasmas (C_{max}) 40%. Tervetel uuritavatel vähendas CYP3A4 tugev indutseerija glasdegiibi ühe 100 mg suukaudse annuse keskmiist AUC_{inf} -i 70% ja C_{max} -i 35%. Glasdegiibi kasutamist koos tugevate indutseerijatega tuleb vältida; glasdegiibi manustamisel koos CYP3A4 tugevate inhibiitoritega tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.5).

Eritumine

Glasdegiibi keskmine ($\pm$ SD) poolväärtusaeg plasmas oli pärast patsientidele 100 mg glasdegiibi ühekordset manustamist $17,4 \pm 3,7$ tundi. Suukaudse kliirensi geomeetriline keskmine pärast mitme annuse manustamist oli 6,45 l/h. Pärast 100 mg radiomärgistatud glasdegiibi suukaudset manustamist tervetele patsientidele mõõdeti uriinis ja roojas vastavalt keskmiselt 48,9% ning 41,7% annustatud radioaktiivsusest. Annustatud radioaktiivsuse üldine keskmine massitasakaal eritistes oli 90,6%. Peamise komponendina leiti inimplasmast muutumata kujul glasdegiibi, mis moodustas 69,4% kogu ravimiga seotud materjalist. Uriinis ja roojas mõõdetud muutumata glasdegiib moodustas annusest vastavalt 17,2% ja 19,5%.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Glasdegiibi süsteemne ekspositsioon tasakaaluolekus (C_{max} ja AUC_{tau}) suurenes annustamisvahemikus 5...600 mg üks kord ööpäevas annusega proportsionaalselt.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Spetsiaalse farmakokineetilise uuringu andmed näitasid, et glasdegiibi kogu plasmaekspositsioon (AUC_{inf} ja C_{max}) oli normaalse maksafunktsiooniga patsientidel ja mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass B) patsientidel sarnane, samas kui AUC_{inf} 'i ja C_{max} 'i väärtuste geomeetrilised keskmised olid raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C) patsientidel vastavalt 24% ning 42% võrra väiksemad kui normaalse maksafunktsiooniga patsientidel. Seondumata glasdegiibi ekspositsioon (seondumata AUC_{inf}) oli mõõduka ja raske kahjustusega patsientidel vastavalt 18% ja 16% suurem kui normaalse maksafunktsiooniga uuritavatel. Seondumata glasdegiibi ekspositsiooni tippväärtus (seondumata C_{max}) suurenes mõõduka maksakahjustuse korral 1% ja vähenes raske maksakahjustuse korral 11% võrreldes normaalse maksafunktsiooniga uuritavatega. Neid muutusi ei peeta kliiniliselt olulisteks.

Neerukahjustus

Andmed spetsiaalsest farmakokineetilisest uuringust, kus uuriti neerukahjustuse erineva raskusastmega patsiente, näitavad, et glasdegiibi koguekspositsioon (AUC_{inf}) suurenes mõõduka ($30 \text{ ml/min} \leq eGFR < 60 \text{ ml/min}$) ja raske ($eGFR < 30 \text{ ml/min}$) neerukahjustuse korral normaalse ($eGFR \geq 90 \text{ ml/min}$) neerufunktsiooniga patsientidega võrreldes vastavalt 105% ja 102% võrra. Glasdegiibi tippekspositsioon (C_{max}) suurenes mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel vastavalt 37% ja 20%, võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Neid muutusi ei peeta kliiniliselt olulisteks.

Eakad

Patsientidest, kes määrati Daurismot koos väikese annuse tsütarabiiniga saavasse rühma ($n = 88$; uuring 1), olid 97,7% 65-aastased või vanemad ning 60,2% 75-aastased või vanemad. Uuringus 1 ei olnud piisavalt alla 65-aastasi patsiente, et teha kindlaks kõrvaltoimete erinevusi võrreldes üle 65-aastaste patsientidega.

Vanus, rass, sugu ja kehakaal

Alla 65-aastaste patsientide kohta on vähe andmeid. Populatsiooni farmakokineetika analüüsid täiskasvanud patsientidel ($n = 269$) näitavad, et vanusel, sool, rassist ega kehakaalul pole kliiniliselt olulisi toimeid glasdegiibi farmakokineetikale.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Esmaste sihtelunditega seotud leiud pärast glasdegiibi korduvat suukaudset manustamist rottidele ja koertele vastavalt kuni 26 ja 39 nädala jooksul hõlmasid rottidel ja koertel neerusid (degeneratsioon/nekroos), ainult koertel maksa (nekroos/põletik) ning ainult rottidel munandit (degeneratsioon), kasvavaid lõikehambaid (nekroos/purunemine), kasvavat luud (epifüüsi osaline kuni täielik sulgumine) ning perifeerseid närve (aksonaalne degeneratsioon). Lisaks täheldati mõlema liigi korral kliiniliselt olulist alopeetsiat, kaalulangust ja lihastreemorit/-tõmbusi, mis on SMO inhibiitorite klassi korral teadaolevad toimed. Need süsteemsed toksilised toimed olid üldjuhul annusest sõltuvad ja neid täheldati ekspositsioonide juures, mis olid kliiniliselt asjakohasest ekspositsioonist ligikaudu $< 0,03$ kuni 8 korda väiksemad/suuremad, põhinedes täheldatud seondumata AUC mittekliiniliste ja kliiniliste väärtuste võrdlusel soovitusliku kliinilise annuse 100 mg üks kord ööpäevas kasutamisel.

Pärast kuni 16-nädalast taastumisperioodi täheldati täielikku taaspöörduvust toksilisuse osas, mis oli seotud neerudega (degeneratsioon/nekroos), perifeersete närvidega (aksonaalne degeneratsioon), seemnejuhadega (testikulaarne degeneratsioon) ja kliiniliselt täheldatud lihastreemorite/-tõmblustega, samas kui osalist taaspöörduvust täheldati maksa korral (nekroos/põletik). Alopeetsia, luude ja hammaste kahjustus ning testikulaarne hüpospermatogenees ei olnud taaspöörduvad. Lisaks tuvastati telemeetriaga uuritud koertel QTc-intervalli pikenemine seondumata C_{max} 'i ekspositsioonide juures, mis olid soovitusliku kliinilise annuse 100 mg üks kord ööpäevas juures täheldatud seondumata C_{max} 'i ekspositsioonist ligikaudu 4 korda suuremad.

Glasdegiib ei olnud *in vitro* bakteriaalse pöördmutatsiooni (Amesi) analüüsi alusel mutageenne ega inimese lümfotsüütidel tehtud *in vitro* kromosoomide aberratsiooni analüüsi alusel klastogeenne. Glasdegiib ei olnud roti mikrotuumade analüüsi alusel klastogeenne ega aneugeenne.

Glasdegiibiga ei ole kartsinogeensuse uuringuid tehtud.

Rottidel tehtud korduvtoksilisuse uuringutes glasdegiibi annustega $\geq 50 \text{ mg/kg}$ ööpäevas täheldati isaste rottide reproduktiivtraktis muu hulgas testikulaarseid kõrvaltoimeid, mis hõlmasid minimaalset kuni rasket hüpospermatogeneesi, mida iseloomustas spermatogoonide, spermatotsüütide ja spermatiidide osaline kuni täielik kadu ning testikulaarne degeneratsioon. Hüpospermatogenees ei olnud taaspöörduv, samas kui testikulaarne degeneratsioon oli. Annus, mille juures isastel rottidel testikulaarseid kõrvaltoimeid täheldati, oli 50 mg/kg ööpäevas, millega saavutatud ekspositsioon oli (vastava liigi seondumata AUC alusel hinnatuna) ligikaudu 8 korda suurem kui inimesel 100 mg annuse üks kord ööpäevas manustamisel saavutatav. Täheldatavat toimet mitteavaldava taseme (*no*

observed adverse effect level, NOAEL) (10 mg/kg ööpäevas) ohutuspiir on 0,6, mis on kliiniliselt asjakohasest väärtusest väiksem.

Rottidel ja küülikutel tehtud embrüofetaalse arengulise toksilisuse uuringutes oli glasdegiib lootealgele tugevalt toksiline, mida näitas loodete täielik resorbeerumine ja/või aborteerumine ning väiksemate annuste korral teratogeenne toime. Teratogeensed toimed olid muu hulgas kraniofatsiaalsed malformatsioonid, jäsemete, käppade/sõrmede, kehatüve ning saba malformatsioonid, aju dilatatsioon, silmade malpositsioon/malformatsioon, pea kuju muutus, väike keel, suulae, hammaste ning siseelundite puudumine, diafragmaalsong, turse, avatud arterioosjuha, südamedefektid, kopsu puudumine, trahhea puudumine, roiete ja selgroolülide anomaaliad ning jäsemete luustiku struktuuride (eriti pikkade toruluude) malformatsioon või puudumine. Raskeid vääringuid täheldati ema süsteemsete ekspositsioonide juures, mis olid väiksemad asjakohasest ekspositsioonist inimestel soovitusliku annuse 100 mg ööpäevas manustamisel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Naatriumtärklisglükolaat
Mikrokristalliline tselluloos (E460(i))
Kaltsiumvesinikfosfaat (veevaba) (E341ii)
Magneesiumstearaat (E470b)

Õhuke polümeerikate

Laktoosmonohüdraat
Hüpromelloos (E464)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool (E1521)
Triatsetiin (E1518)
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172) (ainult 100 mg tabletid)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC (polüvinüülkloriidist) blisterpakend, mis on kaetud alumiiniumfooliumiga ja sisaldab 10 õhukese polümeerikattega tabletti, või suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel polüpropüleenist korgiga, mis sisaldab 30 või 60 õhukese polümeerikattega tabletti.

Daurismo 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks karp sisaldab 60 õhukese polümeerikattega tabletti 6 blistris.

Üks karp sisaldab 60 õhukese polümeerikattega tabletti HDPE-pudelis.

Daurismo 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks karp sisaldab 30 õhukese polümeerikattega tabletti 3 blistris.

Üks karp sisaldab 30 õhukese polümeerikattega tabletti HDPE-pudelis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Daurismo 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/20/1451/001

EU/1/20/1451/002

Daurismo 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/20/1451/003

EU/1/20/1451/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. juuni 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja tagab igas liikmesriigis, kus Daurismo turule tuuakse, et antakse kõikidele meespatsientidele nende väljakirjutavate arstide poolt patsiendi teabekaart. Patsiendi teabekaart peab sisaldama järgmisi olulisi sõnumeid:

- glasdegiib võib erituda spermaga ning sellel võib olla reproduktiiv- ja arengutoksilisuse oht;
- tuleb kasutada tõhusat rasestumisvastast vahendit (kondoomi koos spermitsiidiga, kui see on olemas), isegi pärast vasektoomiat ja vähemalt 30 päeva pärast viimast annust, kuna meessoost patsientide naispartnerid võivad glasdegiibiga kokku puutuda sperma kaudu;
- oluline on tervishoiutöötajat teavitada niipea, kui kahtlustatakse rasedust- kas naispatsiendil või meespatsiendi naispartneril;
- meeldetuletus, et Daurismo võtmise ajal ning vähemalt 30 päeva pärast viimast Daurismo annust ei tohi loovutada seemnerakke;
- soovitus, et enne ravi alustamist glasdegiibiga pidada nõu meeste viljakuse tõhusa säilitamise osas nõu oma arstiga.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP – 25 MG TABLETID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Daurismo 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
glasdegiib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab glasdegiibmaleaati koguses, mis vastab 25 mg glasdegiibile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi (lisateavet vt infoleht).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/20/1451/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

daurismo 25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VAHETUL SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI SILT – 25 MG TABLETID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Daurismo 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
glasdegiib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab glasdegiibmaleaati koguses, mis vastab 25 mg glasdegiibile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi (lisateavet vt infoleht).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/20/1451/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

daurismo 25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID – 25 MG TABLETID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Daurismo 25 mg tabletid
glasdegiib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer Europe MA EEIG (müügiloa hoidja logona)

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP – 100 MG TABLETID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Daurismo 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
glasdegiib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab glasdegiibmaleaati koguses, mis vastab 100 mg glasdegiibile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi (lisateavet vt infolehel).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/20/1451/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

daurismo 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VAHETUL SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI SILT – 100 MG TABLETID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Daurismo 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
glasdegiib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab glasdegiibmaleaati koguses, mis vastab 100 mg glasdegiibile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi (lisateavet vt infolehel).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/20/1451/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

daurismo 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID – 100 MG TABLETID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Daurismo 100 mg tabletid
glasdegiib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer Europe MA EEIG (müügi loa hoidja logona)

3. KÕLB LIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Daurismo 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid Daurismo 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid glasdegiib

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Daurismo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Daurismo võtmist
3. Kuidas Daurismot võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Daurismot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Daurismo ja milleks seda kasutatakse

Daurismo on vähiravim, mille toimeaine on glasdegiib.

Daurismot kasutatakse koos teise vähiravimi tsütarabiiniga, et ravida täiskasvanud patsiente, kellel on äsja diagnoositud verevähi vorm äge müeloidne leukeemia (ÄML).

Kuidas Daurismo toimib

ÄML-i korral toodavad vähirakud, mida nimetatakse tüvirakkudeks, pidevalt uusi leukeemilisi vähirakke. Daurismo toimib nii, et blokeerib neis tüvirakkudes olulist protsessi, Hedgehogi (Hh) signaalirada. See vähendab tüvirakkude võimet uusi vähirakke toota. Hh-signaaliraja blokeerimise teel muudab Daurismo vähirakud ka tundlikumaks ÄML-i raviks kasutatava ravimi tsütarabiini suhtes. Daurismo kombineerimine tsütarabiiniga võib pikendada patsientide oodatavat eluiga, aeglustades vähi kasvamist ja tõenäoliselt ka soodustades vähirakkude surma.

Kui teil on küsimusi Daurismo toime kohta või selle kohta, miks see ravim teile välja on kirjutatud, pöörduge oma arsti poole.

2. Mida on vaja teada enne Daurismo võtmist

Daurismot ei tohi võtta

- kui olete glasdegiibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (vt lõik 6 „Pakendi sisu ja muu teave“) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Daurismo võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teie või teie partner on rasestumisvõimeline (vt lõik 2 „Rasedus, imetamine ja viljakus“);
- kui teil on kunagi olnud QT-intervalli pikenemist (südame elektrilise aktiivsuse muutus, mis võib põhjustada rasket südame rütmihäiret) või kui teate, et teil on risk selle seisundi tekkeks;
- kui võtate muid ravimeid, mille kohta on teile öeldud, et need võivad pikendada QT-intervalli (vt lõik 2 „Muud ravimid ja Daurismo“);

- kui vereanalüüsid näitavad, et teil on elektrolüütide (nt kaltsium, magneesium, kaalium) sisalduse kõrvalekaldeid;
- kui teil esineb probleeme neerudega;
- kui teil on esinenud lihasekrampe või -nõrkust.

Teavitage oma arsti viivitamatult antud ravimi kasutamise osas:

- kui teil esineb Daurismo võtmise ajal lihasevalu või seletamatuid lihasekrampe või -nõrkust. Teie arst võib pidada vajalikuks annuse muutmist või ravi ajutist või püsivat katkestamist.

Enne ravi alustamist ja ravi ajal tuleb teile teha elektrolüütide sisalduse, hemogrammi, kreatiniini kinaasi aktiivsuse ning neeru- ja maksatalitluse kontrollimiseks vereanalüüse, samuti tuleb teha elektrokardiogramme.

Lapsed ja noorukid

Daurismot ei tohi kasutada alla 18-aastased patsiendid.

Muud ravimid ja Daurismo

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See hõlmab käsimüügiravimeid ja taimseid ravimeid. Daurismo võib mõjutada teiste ravimite toimet. Mõned muud ravimid võivad mõjutada Daurismo toimet.

Eriti võivad koos Daurismoga võtmisel suurendada kõrvaltoimete riski järgmised ravimid:

- botsepreviir – C-hepatiidi ravim;
- kobitsistaat, ritonaviir, telapreviir – HIV-infektsiooni ravimid;
- itrakonasool, ketokonasool, vorikonasool, posakonasool – seeninfektsioonide ravimid;
- troleandomütsiin – bakteriaalsete infektsioonide ravim;
- konivaptaan – vee ja soolade tasakaaluhäire ravim;
- amiodaroon, disopüramiid, dofetiliid, ibutiliid, sotalool, kinidiin – südame rütmihäirete ravimid;
- droperidool, haloperidool, pimosiid – psühhootiliste haiguste ravimid;
- moksifloksatsiin – teatud tüüpi bakteriaalsete infektsioonide ravim;
- metadoon – valu ja opioidsõltuvuse ravim.

Järgmised ravimid võivad vähendada Daurismo efektiivsust:

- karbamasepiin, fenütoiin – epilepsia või krampide ravimid;
- rifampitsiin – tuberkuloosi (TB) ravim;
- naistepuna (*Hypericum perforatum*) – kerge depressiooni ja ärevuse ravis kasutatav taimne ravim;
- ensalutamiid – eesnäärmevähi ravim;
- mitotaan – neerupealise vähi ravim;
- bosentaan – kõrge vererõhu ravim;
- efavirens, etraviriin – HIV-infektsiooni ravimid;
- modafiniil – unehäirete ravim;
- naftsilliin – teatud tüüpi bakteriaalsete infektsioonide ravim;
- digoksiin – südamehaiguste ravim.

Daurismo koos toidu ja joogiga

Ärge jooge ravi ajal Daurismoga greibimahla ega sööge greipfruuti, kuna see võib mõjutada Daurismo sisaldust teie kehas.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Rasedus

Daurismo võtmise ajal ei tohi rasestuda ning te ei tohi võtta Daurismot raseduse ajal. Daurismo võib põhjustada teie lastel raskeid sünnidefekte või loote surma.

Teie arst edastab lisateavet Daurismo mõju kohta lootele ning teeb rasedustesti enne, kui alustate selle ravimi võtmist.

Õelge oma arstile kohe, kui ravi ajal Daurismoga või 30 päeva jooksul pärast viimast Daurismo annust rasestute või kui teie partner rasestub või kui seda kahtlustate. Kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasestumisvastased vahendid naistel ja meestel

Naised

Peate ravi ajal Daurismoga ja vähemalt 30 päeva jooksul pärast viimast Daurismo annust kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid (kontratseptsiooni). Konsulteerige oma arstiga, leidmaks teie ja teie partneri jaoks sobivaim rasestumisvastane meetod.

Mehed

Mehed peavad alati ravi ajal Daurismoga ja vähemalt 30 päeva jooksul pärast viimast Daurismo annust kasutama iga vahekorra ajal tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid, sealhulgas kondoomi (võimaluse korral spermiitsiidiga), isegi kui neile on tehtud vasektoomia.

Daurismo võtmise ajal ning vähemalt 30 päeva pärast viimast Daurismo annust ei tohi loovutada seemnerakke.

See teave on kokkuvõtlikult esitatud patsiendikaardil, mille peate saama oma arstilt ravimi määramisel.

Imetamine

Ärge imetage Daurismo võtmise ajal ega ühe nädala jooksul pärast Daurismo viimase annuse võtmist. Pole teada, kas Daurismo eritub teie rinnapiimaga ja kas see võib teie last kahjustada.

Viljakus

Daurismo võib mõjutada nii meeste kui ka naiste viljakust. Enne Daurismo võtmist pidage viljakuse säilitamise osas nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui tunnete end ravi ajal Daurismoga väsinult või kui teil tekivad lihasekrampid, valu või iiveldus, olge autojuhtimise ja masinatega töötamise ajal eriti ettevaatlik.

Daurismo sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Daurismo sisaldab laktoosi

See ravim sisaldab laktoosi (mida leidub ka piimas ja piimatoodetes).

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Daurismot võtta

Võtke Daurismot üks kord ööpäevas iga päev ligikaudu samal kellaajal. Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus on üks 100 mg tablett üks kord ööpäevas suukaudselt koos toiduga või ilma.

Arst võib annust vähendada või ravi kas ajutiselt või täielikult peatada, kui:

- teil tekivad Daurismo võtmise ajal teatud kõrvaltoimed (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“);

- teie vereanalüüside tulemustes täheldatakse kõrvalekaldeid (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“);
- te võtate ravimeid, mis võivad mõjutada Daurismo toimimist (vt lõik 2 „Muud ravimid ja Daurismo“).

Kui te pärast Daurismo võtmist oksendate

Kui te pärast Daurismo annuse võtmist oksendate, ärge võtke lisaannust, vaid võtke lihtsalt järgmine annus tavalisel ajal.

Kui te võtate Daurismot rohkem, kui ette nähtud

Kui võtate kogemata liiga palju tablette, öelge seda kohe oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele. Te võite vajada erakorralist abi.

Kui te unustate Daurismot võtta

Kui te unustate tableti võtta, võtke see niipea kui meelde tuleb, välja arvatud siis, kui annuse võtmise tavalisest kellaajast on möödas üle 10 tunni, mispuhul jätke see annus vahele. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Daurismo võtmise

Ärge lõpetage Daurismo võtmist ilma arsti korralduseta.

Daurismot on tähtis võtta iga päev seni, kuniks arst selle teile välja on kirjutanud. Kui te ei saa ravimit arsti määratud viisil võtta või kui tunnete, et te seda enam ei vaja, pidage kohe nõu oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Daurismo võib põhjustada raskeid sünnidefekte. See võib põhjustada ka loote või vastsündinu surma. Te ei tohi selle ravimi võtmise ajal rasestuda (vt lõik 2 „Mida on vaja teada enne Daurismo võtmist“).

Teised võimalikud kõrvaltoimed Daurismo kombineerimisel tsütarabiiniga on muu hulgas järgmised.

Väga sage: võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st

- vere võime hapnikku transportida on vähenenud (väike hemoglobiinisaldus)
- verekaotus (verejooks)
- normaalsest kõrgem kehatemperatuur (palavik)
- vajadus oksendada (iiveldus)
- isutus (anoreksia)
- lihasevalu (müalgia)
- väsimus
- vereliistakute (trombotsüütide) arvu vähenemine veres (trombotsütopeenia)
- vedel või vesine roe (kõhulahtisus)
- kopsuinfektsioon ehk -nakkus, mis muudab hingamise raskeks (kopsupõletik)
- maitsemeele muutused
- käte ja jalgade turse
- raskus roojamisel (kõhukinnisus)
- kõhuvalu
- lööve
- õhupuudus/hingeldus (düspnoe)
- oksendamine
- kehakaalu vähenemine
- vere valgeliblede (leukotsüütide) arvu vähenemine (leukopeenia)

- teatud tüüpi vere valgeliblede (neutrofiilide) arvu vähenemine (neutropeenia)
- liigesevalu
- juuste väljalangemine (alopeesia)

Sage: võib esineda kuni ühel inimesel 10-st

- südame elektrilise aktiivsuse muutused (elektrokardiogramm)
- südame löögisagedus on väga suur, süda lööb väga tugevasti või jätab lööke vahele (südamepekslemine)
- vereinfektsioon
- põletustunne urineerimisel ning sagedane ja kiireloomuline urineerimise vajadus (võivad olla kuseteede infektsiooni sümptomid)
- suu ärritus

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Daurismot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja fooliumist blistril või pudelil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate pakendi kahjustumist või rikutust.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Daurismo sisaldab

- Toimeaine on glasdegiib.
Daurismo 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab glasdegiibmaleaati koguses, mis vastab 25 mg glasdegiibile.
Daurismo 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab glasdegiibmaleaati koguses, mis vastab 100 mg glasdegiibile.
- Teised koostisosad on:
Tableti tuum: naatriumtärklisglükolaat, mikrokristalliline tselluloos, kaltsiumvesinikfosfaat ja magneesiumstearaat. Vt lõik 2 „Daurismo sisaldab naatriumi“.
Õhuke polümeerikate: laktoosmonohüdraat, hüpromelloos, titaandioksiid, makrogool, triatsetiin, kollane raudoksiid ja punane raudoksiid (ainult 100 mg tabletid). Vt lõik 2 „Daurismo sisaldab laktoosi“.

Kuidas Daurismo välja näeb ja pakendi sisu

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Daurismo 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

- Ümmargused kollased õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „Pfizer“ ja teisel küljel „GLS 25“.
- Karbis on 10 tabletiga blistrid. Iga pakend sisaldab 60 tabletti kas 6 blistris või ühes plastpudelis.

Daurismo 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

- Ümmargused heleoranžid õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „Pfizer“ ja teisel küljel „GLS 100“.
- Karbis on 10 tabletiga blistrid. Iga pakend sisaldab 30 tabletti kas 3 blistris või ühes plastpudelis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel. +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Infoleht on viimati uuendatud KK.AAAA.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.