

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Daurismo 25 mg filmuhúðaðar töflur.
Daurismo 100 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Daurismo 25 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur glasdegib maleat, sem samsvarar 25 mg af glasdegib.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 1,3 mg af laktósa einhýdrati.

Daurismo 100 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur glasdegib maleat, sem samsvarar 100 mg af glasdegib.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 5 mg af laktósa einhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Daurismo 25 mg filmuhúðaðar töflur

7 mm kringlóttar, gular filmuhúðaðar töflur þrykktar með „Pfizer“ á annarri hlið og „GLS 25“ á hinn hliðinni.

Daurismo 100 mg filmuhúðaðar töflur

11 mm kringlóttar, fölappelsínugular filmuhúðaðar töflur þrykktar með „Pfizer“ á annarri hlið og „GLS 100“ á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Daurismo er ætlað til samsettrar meðferðar ásamt lágskammta cýtarabíni, við nýgreindu *de novo* eða síðkomnu bráðu mergfrumuhvítblæði (AML) hjá fullorðnum sjúklingum þar sem hefðbundin innleiðslumeðferð með krabbameinslyfjum hentar ekki.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af notkun krabbameinslyfja verður að hafa umsjón með gjöf Daurismo.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 100 mg glasdegib einu sinn á dag í samsettri meðferð ásamt lágskammta cýtarabíni (sjá kafla 5.1). Halda skal áfram gjöf glasdegib svo lengi sem sjúklingurinn hefur klínískan ávinning af því.

Seinkaður eða gleymdur skammtur af glasdegib

Ef skammti er kastað upp á ekki að nota nýjan skammt í staðinn, sjúklingar skulu bíða þar til kemur að næsta áætlaða skammti. Ef skammtur gleymist eða er ekki tekinn á venjulegum tíma skal taka hann um leið og sjúklingur man eftir honum nema að meira en 10 klst. séu liðnar frá áætluðum skammtatíma en þá á sjúklingurinn ekki að taka skammtinn sem gleymst hefur. Sjúklingar eiga ekki að taka 2 skammta í einu til að bæta upp fyrir skammt sem gleymst hefur.

Skammtabreytingar

Hugsanlega þarf að aðlaga skammta með hliðsjón af öryggi og þoli hvers einstaklings. Ef þörf er á skammtalækkun skal lækka skammta glasdegib í 50 mg til inntöku einu sinni á dag.

Leiðbeiningar um breytingar skammta og viðbrögð vegna tiltekinna aukaverkana eru að finna í töflu 1, 2, 3 og 4.

Ekki er þörf á aðlögun upphafsskammta á grundvelli aldurs sjúklings, kynþáttar, kyns eða líkamspyngdar (sjá kafla 5.2).

Mat á rannsóknagildum og óeðlilegu QT bili fyrir upphaf meðferðar

Fara skal fram heildarblóðkornatalning, mat á blóðsöltum og nýrna- og lifrarstarfsemi áður en meðferð er hafin og að minnsta kosti vikulega fyrsta mánuðinn (sjá kafla 4.4). Fara skal fram mæling á magni kreatínínasa (CK) í sermi áður en meðferð er hafin og síðan eins og klínískt tilefni er til (t.d. ef tilkynnt er um teikn og einkenni í vöðvum, sjá kafla 4.4). Hafa skal eftirlit með hjartalínuritum áður en meðferð er hafin, u.þ.b. einni viku eftir upphaf hennar og síðan einu sinni í mánuði næstu tvo mánuði til að meta lengingu QT-bils, leiðrétt fyrir hjartsláttartíðni (QTc) (sjá kafla 4.4).

Tafla 1. Skammtabreytingar og viðbrögð við aukaverkunum – lenging QT bils (leiðrétt lenging QT-bils á minnst 2 mismunandi hjartalínuritum)

Aukaverkun: Lenging QT bils á hjartalínuriti	Skammtabreyting og ráðleggingar um viðbrögð
Leiðrétt QT bil 480 msek til 500 msek	Meta skal blóðsölt og veita uppbótarmeðferð eins og klínískt tilefni er til. Endurskoða skal og aðlaga samhliðagjöf lyfja sem þekkt er að hafi áhrif til lengingar QT bils (sjá kafla 4.5). Hafa skal eftirlit með hjartalínuritum minnst vikulega í 2 vikur eftir að lenging QT bils er gengin til baka og QT er minna eða jafnt og 480 msek.
Leiðrétt QT bil lengra en 500 msek	Meta skal blóðsölt og veita uppbótarmeðferð eins og klínískt tilefni er til. Endurskoða skal og aðlaga samhliðagjöf lyfja sem þekkt er að hafi áhrif til lengingar QT bils (sjá kafla 4.5). Gera skal hlé á notkun Daurismo. Hefja skal notkun Daurismo á ný með minni skömmtum sem nema 50 mg einu sinni á dag þegar leiðrétt QT bil er aftur innan 30 msek frá upphafsgildi eða er minna eða jafnt og 480 msek. Hafa skal eftirlit með hjartalínuritum minnst vikulega í 2 vikur eftir að lenging QT bils er gengin til baka.

Aukaverkun: Lenging QT bils á hjartalínuriti	Skammtabreyting og ráðleggingar um viðbrögð
	Hafa skal í huga að hækka Daurismo skammtinn aftur smám saman í 100 mg á dag ef unnt er að staðfesta aðra orsök lengingar QT bils.
Leiðrétt lenging QT bils og lífshættulegar hjartsláttartruflanir	Hætta skal notkun Daurismo fyrir fullt og allt.

Tafla 2. Skammtabreyting og viðbrögð við hækkun kreatínínasa og aukaverkunum í vöðvum

Aukaverkun: Alvarleiki hækkunar kreatínínasa	Skammtabreyting og ráðleggingar um viðbrögð
Stig 1 [Hækkun kreatínínasa >ULN - 2,5 x ULN]	Halda skal Daurismo meðferð áfram með sama skammti og fylgjast með gildi kreatínínasa vikulega þar til það er komið aftur í upphafsgildi og mánaðarlega eftir það. Fylgjast skal með breytingum á einkennum í vöðvum þar til upphafsgildi hefur verið náð aftur. Athuga skal nýrnastarfsemi (kreatínín í sermi) reglulega og tryggja að sjúklingurinn fái nægan vökva.
Stig 2 án skertrar nýrnastarfsemi (Cr í sermi $\leq$ ULN) [hækkun kreatínínasa > 2,5 x ULN - 5 x ULN]	Gera skal hlé á Daurismo meðferð og fylgjast með gildi kreatínínasa vikulega þar til það hefur aftur náð upphafsgildi. Fylgjast skal með breytingum á einkennum í vöðvum þar til upphafsgildi hefur verið náð aftur. Þegar upphafsgildi hefur verið náð skal hefja Daurismo meðferð á ný með sama skammti og mæla kreatínínasa mánaðarlega eftir það. Athuga skal nýrnastarfsemi (kreatínín í sermi) reglulega og tryggja að sjúklingurinn fái nægan vökva. Ef einkennin koma aftur skal gera hlé á Daurismo meðferðinni þar til upphafsgildi hefur verið náð aftur. Hefja skal notkun Daurismo á ný með 50 mg á dag og fylgja sömu ráðleggingum um eftirlit. Ef einkennin halda áfram skal íhuga að hætta Daurismo meðferðinni fyrir fullt og allt.
Stig 3 eða 4 án skertrar nýrnastarfsemi (Cr í sermi $\leq$ ULN) [Stig 3 (hækkun kreatínínasa > 5 x ULN - 10 x ULN)] [Stig 4 (hækkun kreatínínasa > 10 x ULN)]	Gera skal hlé á Daurismo meðferð og fylgjast með gildi kreatínínasa vikulega þar til það hefur aftur náð upphafsgildi. Fylgjast skal með breytingum á einkennum í vöðvum þar til upphafsgildi hefur verið náð aftur. Athuga skal nýrnastarfsemi (kreatínín í sermi) reglulega og tryggja að sjúklingurinn fái nægan vökva. Ef nýrnastarfsemi er ekki skert og kreatínínasi nær aftur upphafsgildi skal íhuga að hefja notkun Daurismo á ný með 50 mg á dag. Mæla skal gildi kreatínínasa vikulega í 2 mánuði eftir að byrjað er að gefa Daurismo á ný og mánaðarlega eftir það.
Stig 2, 3 eða 4 með skertri nýrnastarfsemi (Cr í sermi > ULN skv. CTCAE 4.0)	Ef nýrnastarfsemi er skert , skal gera hlé á Daurismo meðferð, tryggja að sjúklingurinn fái nægan vökva og meta aðrar orsakir skertrar nýrnastarfsemi. Hafa skal eftirlit með gildum kreatínínasa og kreatíníns í sermi vikulega þar til þau hafa aftur náð upphafsgildi. Fylgjast skal með breytingum á einkennum í vöðvum þar til upphafsgildi

Aukaverkun: Alvarleiki hækkunar kreatínkínasa	Skammtabreyting og ráðleggingar um viðbrögð
	hefur verið náð aftur. Ef gildi kreatínkínasa og kreatíníns ná aftur upphafsgildum, skal íhuga að hefja meðferð með Daurismo að nýju með 50 mg á dag og mæla magn kreatínkínasa vikulega í 2 mánuði eftir það; að öðrum kosti skal stöðva meðferðina fyrir fullt og allt.

Skammstafanir: Cr=kreatínín; ULN=efri mörk eðlilegra gilda; CTCAE=Almennar skilgreiningar á aukaverkunum (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Tafla 3. Skammtabreytingar og viðbrögð við aukaverkunum – eiturverkun á blóðmynd

Aukaverkun: Eiturverkun á blóðmynd	Skammtabreyting og ráðleggingar um viðbrögð
Blóðflagnafjöldi minni en $10 \times 10^9/l$ í meira en 42 daga án sjúkdóms	Hætta skal meðferð með Daurismo og litlum skömmtum af cýtarabíni fyrir fullt og allt.
Daufkyrningafjöldi minni en $0,5 \times 10^9/l$ í meira en 42 daga án sjúkdóms	Hætta skal meðferð með Daurismo og litlum skömmtum af cýtarabíni fyrir fullt og allt.

Tafla 4. Skammtabreytingar og viðbrögð við aukaverkunum – eiturverkun á annað en blóðmynd

Aukaverkun: Eiturverkun á annað en blóðmynd	Skammtabreyting og ráðleggingar um viðbrögð
	Ef aukaverkun er talin vera vegna lágskammta cýtarabíns en ekki Daurismo, má breyta skömmtum af lágskammta cýtarabíni meðan Daurismo skammtinum er haldið óbreyttum.
Stig 3*	Gera skal hlé á notkun Daurismo og/eða lágskammta cýtarabíns þar til einkennin batna í stig ≤ 1 eða verða aftur eins og við upphaf meðferðar. Hefja skal notkun Daurismo að nýju með sömu skammtastærð eða með minni skammti sem nemur 50 mg. Hefja skal notkun með lágum skömmtum cýtarabíns að nýju með sömu skammtastærð eða með minni skammti sem nemur 15 mg eða 10 mg. Ef eiturverkun kemur fram að nýju skal hætta notkun Daurismo og/eða lágskammta cýtarabíns.†
Stig 4*	Fresta skal notkun Daurismo þar til einkennin batna í stig ≤ 1 eða verða aftur eins og við upphaf meðferðar. Eftir að bata er náð skal hefja notkun Daurismo að nýju með 50 mg skammti eða hætta meðferðinni, samkvæmt ákvörðun þess sem ávísar lyfinu.

* Stigagjöf skv. CTCAE 4.0: Stig 1 er vægt, stig 2 í meðallagi, stig 3 er alvarlegt, stig 4 er lífshættulegt.

† Ef tekin er ákvörðun um að hætta fyrir fullt og allt notkun lágskammta cýtarabíns skal einnig hætta notkun Daurismo nema viðkomandi sjúklingur hafi klínískan ávinning af meðferðinni og þoli meðferð með Daurismo. Skammstafanir: CTCAE=Almennar skilgreiningar á aukaverkunum (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Skammtabreyting við notkun samhliða miðlungi öflugum CYP3A4 virkjum

Forðast skal notkun Daurismo samhliða miðlungi öflugum CYP3A4 virkjum. Ef ekki er hægt að komast hjá notkun samhliða miðlungi öflugum CYP3A4 virkjum skal auka skammt af Daurismo eins og sjúklingurinn þolir eins og sýnt er í töflu 5. Þegar notkun miðlungi öflugs CYP3A4 virkja hefur

verið hætt í 7 daga skal hefja að nýju notkun Daurismo í þeim skammti sem var notaður áður en notkun miðlungi öflugra CYP3A4 virkjans hófst (sjá kafla 4.5).

Tafla 5. Ráðleggingar um breytingar á skömmtum af Daurismo við samhliðanotkun miðlungi öflugra CYP3A4 virkja

Núverandi skammtur	Breyttur skammtur
100 mg til inntöku einu sinni á dag	200 mg til inntöku einu sinni á dag
50 mg til inntöku einu sinni á dag	100 mg til inntöku einu sinni á dag

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Engin skammtaaðlögun er ráðlögð hjá sjúklingum með væga, í meðallagi eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Engin skammtaaðlögun er ráðlögð hjá sjúklingum með væga, í meðallagi eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun hjá sjúklingum sem þurfa á blóðskilun að halda (sjá kafla 5.2).

Aldraðir (≥ 65 ára)

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá öldruðum (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Daurismo hjá börnum (< 18 ára). Ekki skal nota Daurismo handa börnum vegna þess að það eru engin fyrirséð mikilvæg meðferðaráhrif umfram aðrar fyrirliggjandi meðferðir handa börnum (sjá kafla 5.1).

Lyfjagjöf

Daurismo er ætlað til inntöku. Það má taka með eða án matar.

Hvetja ætti sjúklinga til að taka lyfjaskammtinn á u.þ.b. sama tíma á hverjum degi.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eiturverkun á fóstur eða fósturvísí

Samkvæmt verkunarhætti og niðurstöðum dýrarannsóknna á eiturverkun á þroska fósturs eða fósturvísí getur Daurismo valdið dauða fósturs eða fósturvísí eða alvarlegum fæðingargöllum þegar það er gefið konum á meðgöngu. Upplýsa skal konur á meðgöngu um hugsanlega áhættu fyrir fóstur (sjá kafla 4.6).

Ekki skal nota Daurismo á meðgöngu eða hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir. Kanna skal hvort kvenkyns sjúklingar á barneignaraldri eru barnshafandi áður en meðferð með Daurismo er hafin. Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að nota alltaf örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Daurismo stendur og í minnst 30 daga eftir að þær fá síðasta skammt (sjá kafla 4.6).

Karlar

Glasdegib getur fundist í sæði. Upplýsa skal karlkyns sjúklinga með kvenkyns maka um hugsanlega áhættu af útsetningu með sæði og um að nota alltaf öruggar getnaðarvarnir, þ.m.t. smökk (með sæðisdrepandi efni ef hægt er), jafnvel eftir ófrjósemisaðgerð (rof á sáðrás), til að koma í veg fyrir

útsetningu maka á meðgöngu eða maka á barneignaraldri meðan á meðferð með Daurismo stendur og í minnst 30 daga eftir að þeir fá síðasta skammt (sjá kafla 4.6).

Ef kvenkyns sjúklingur eða kvenkyns maki karlkyns sjúklings verður þungaður eða ef grunur leikur á þungun meðan á meðferð með Daurismo stendur eða innan 30 daga eftir síðasta skammt, verður að upplýsa heilbrigðisstarfsmann tafarlaust (sjá kafla 4.6).

Samkvæmt forklínískum niðurstöðum getur glasdegib skert starfsemi æxlunarfæra hjá körlum. Karlar skulu leita ráða um árangursríka varðveislu frjósemi áður en meðferð með Daurismo er hafin (sjá kafla 4.6).

Lenging QT bils

Í slembiraðaðri rannsókn (rannsókn 1) hjá sjúklingum með brátt mergfrumuhvítblæði eða mergrangvaxtarheilkenni (MDS) með mikilli áhættu sem voru meðhöndlaðir með Daurismo ásamt lágskammta cýtarabíni, með samanburði við lágskammta cýtarabín eitt sér, var greint frá 3./4. stigs lengingu QT bils á hjartalínuritum hjá 3,5% sjúklinga í hópnum sem fékk meðferð með Daurismo ásamt lágskammta cýtarabíni en 2,4% sjúklinga sem fengu meðferð með lágskammta cýtarabíni einu sér.

Meta skal blóðsölt áður en notkun Daurismo er hafin, minnst einu sinni í viku fyrsta mánuðinn og síðan mánaðarlega meðan á meðferðinni stendur. Leiðréttu skal óeðlileg gildi blóðsalta.

Meta skal lyf sem gefin eru samhliða. Fyrir lyf sem vitað er að hafa áhrif til lengingar QT bils og/eða lyf sem geta haft öflug hamlandi áhrif á CYP3A4, skal íhuga önnur lyf.

Hafa skal eftirlit með hjartalínuritum áður en meðferð með Daurismo er hafin, u.þ.b. einni viku eftir upphaf hennar og síðan einu sinni í mánuði næstu tvo mánuði til að meta lengingu QTc. Hjá sjúklingum með meðfætt heilkenni QT lengingar, blóðfylluhjartabilun, óeðlileg gildi blóðsalta og sjúklingum sem nota lyf sem vitað er að lengja QT bil er mælt með því að fylgjast oftast með hjartalínuritum. Endurtaka skal hjartalínurit ef það sýnir óeðlilegar niðurstöður. Bregðast skal við óeðlilegum niðurstöðum án tafar og íhuga skammtabreytingar (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Blóðkornatalning og eftirlit með lifrarstarfsemi

Fara skal fram heildarblóðkornatalning og mat á lifrarstarfsemi áður en meðferð er hafin og að minnsta kosti vikulega fyrsta mánuðinn. Síðan skal hafa eftirlit með lifrarstarfsemi og blóðkornatalningu eins og klínískt tilefni er til en að minnsta kosti mánaðarlega. Ef fram kemur eitruverkun í lifur eða blóði getur verið þörf á skammtabreytingum (sjá kafla 4.2).

Aukaverkanir í vöðvum

Í rannsókn 1, sáust vöðvakrampar hjá 22,6% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með Daurismo ásamt lágskammta cýtarabíni en 4,8% þeirra sjúklinga sem fengu lágskammta cýtarabín eitt sér.

Upplýsa verður alla sjúklinga sem hefja meðferð með Daurismo um hættuna á aukaverkunum í vöðvum. Gefa verður þeim fyrirmæli um að tilkynna tafarlaust um óútskýrða vöðvaverki, eymsli eða máttleysi sem kemur fram meðan á meðferð með Daurismo stendur eða ef einkennin halda áfram eftir að meðferð er hætt.

Mæla skal kreatínínasa í sermi áður en meðferð með Daurismo er hafin og síðan eftir því sem klínískt tilefni er til (t.d. ef tilkynnt er um teikn og einkenni í vöðvum). Mælt er með því að bregðast við mikilli hækkun kreatínínasa samkvæmt venjulegu verklagi og í samræmi við meðferðarleiðbeiningar. Fylgja skal leiðbeiningum um skammtabreytingar og önnur viðbrögð (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Fylgjast skal náið með sjúklingum sem fyrir voru með skerta nýrnastarfsemi eða áhættuþætti fyrir vanstarfsemi nýrna. Meta skal nýrnastarfsemi áður en meðferð er hafin og að minnsta kosti vikulega fyrsta mánuð meðferðar með Daurismo. Hafa skal eftirlit með blóðsöltum og nýrnastarfsemi einu sinni í mánuði meðan á meðferðinni stendur (sjá kafla 4.2).

Hjálparefni

Laktósaóþol

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki taka lyfið.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf glasdegib

In vitro er CYP3A4 ábyrgt fyrir mestallri fjarlægingu glasdegib og stuðlaði að myndun annarra minniháttar umbrotsefna með oxun, en CYP2C8 og UGT1A9 gegndu litlu hlutverki í umbroti glasdegib.

Efni sem geta aukið plasmabættni glasdegib

CYP3A4 hemlar

Ketókónazól, sem er öflugur CYP3A4 hemill, í skömmtum sem námu 400 mg einu sinni á dag í 7 daga, hækkaði meðaltal flatarmáls undir ferli (AUC_{inf}) u.þ.b. 2,4-falt og hámarks plasmabættni (C_{max}) um 40% eftir stakan 200 mg skammt af glasdegib til inntöku hjá heilbrigðum einstaklingum. Gæta skal varúðar við gjöf samhliða öflugum CYP3A4 hemlum (t.d. boceprevír, kóbicístat, conivaptan, ítrakónazól, ketókónazól, posakónazól, telaprevír, troleandomýcín, vorikónazól, ritónavír, greipaldini eða greipaldinsafa) vegna þess að þessi efni geta valdið aukinni plasmabættni glasdegib. Ef hægt er, er ráðlagt að velja önnur lyf til að gefa samhliða sem hafa engin eða lágmarks hamlandi áhrif á CYP3A4 (sjá kafla 4.4).

Lyf sem breyta sýrustigi í maga

Samhliðagjöf staks 100 mg skammts af glasdegib á fastandi maga, ásamt endurteknum skömmtum af prótónupumpuhemlinum rabeprazól, olli engum breytingum á útsetningu fyrir glasdegib í plasma (AUC_{inf} hlutfall: 100,6%). Gjöf glasdegib samhliða sýrulækkandi lyfjum (þ.m.t. prótónupumpuhemlar, H_2 -viðtakahemlar og sýrubindandi lyf með staðbundna verkun) er heimil.

Efni sem geta minnkað plasmabættni glasdegib

CYP3A4 virkjar

Rifampicín, sem er öflugur CYP3A4 virki, í skömmtum sem námu 600 mg einu sinni á dag í 11 daga, lækkaði meðaltal AUC_{inf} um 70% og C_{max} um 35% eftir stakan 100 mg skammt af glasdegib hjá heilbrigðum einstaklingum. Forðast skal notkun samhliða öflugum CYP3A4 virkjum (t.d. rifampicín, karbamazepín, enzalútamíð, mítotan, fenýtoín og jóhannesarjurt) vegna þess að þessi efni eru líkleg til að minnka plasmabættni glasdegib.

Hermun með lífeðlisfræðilegum lyfjahvarfalíkönum bendir til þess að notkun glasdegib samhliða efavírenz (miðlungi öflugur CYP3A4 virki) lækkaði AUC_{inf} fyrir glasdegib um 55% og C_{max} um 25%. Forðast skal samhliðanotkun miðlungi öflugra CYP3A4 virkja (t.d. bósentan, efavírenz, etravírín, modafíníl, nafcillín) vegna þess að þeir geta einnig minnkað plasmabættni glasdegib (sjá kafla 4.4). Ef ekki er hægt að forðast samhliðanotkun miðlungi öflugra CYP3A4 virkja skal auka skammta af Daurismo (sjá kafla 4.2).

Áhrif glasdegib á lyfjahvörf annarra lyfja

Milliverkanir á lyfhrif

Lyf sem vitað er að lengja QT bil

Glasdegib getur lengt QT bil. Því skal huga vandlega að notkun glasdegib samhliða öðrum lyfjum sem vitað er að lengja QT bil eða geti framkallað Torsades de Pointes (eins og amíódarón, dísópyramíð, dófetilíð, íbutilíð, sótalól, kínidín, droperidól, halóperidól, metadón, moxifloxacín, pímozíð) (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Milliverkanir á lyfjahvörf

Lyfjaferjur

Rannsóknir *in vitro* benda til þess að glasdegib geti hugsanlega hamlað flutningi fyrir tilstilli P-glýkópróteins (P-gp, í meltingarvegi) og BCRP (breast cancer resistance protein, altækt og í meltingarvegi) í þéttni sem skiptir máli klínískt. Því skal gæta varúðar þegar hvarfefni P-gp (t.d. digoxín) eða BCRP, sem eru með þröngt klínískt meðferðarsvið, eru notuð samhliða glasdegib.

Rannsóknir in vitro á hömlun flutningsferja

Rannsóknir *in vitro* benda til þess að glasdegib geti hugsanlega hamlað (MATE)1 og MATE2K í þéttni sem skiptir máli klínískt.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir karla og kvenna

Ef konur á barneignaraldri nota Daurismo skal ráðleggja þeim að forðast að verða þungaðar. Kanna skal hvort kvenkyns sjúklingar á barneignaraldri eru barnshafandi áður en meðferð er hafin. Ef kona verður þunguð meðan hún notar Daurismo skal upplýsa hana um hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Samkvæmt verkunarhætti og niðurstöðum dýrarannsókna á þroska fósturs eða fósturvísis, getur Daurismo valdið fósturskaða þegar það er gefið konum á meðgöngu. Konur á barneignaraldri sem fá þetta lyf skulu alltaf nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð með Daurismo stendur og í minnst 30 daga eftir að þær fá síðasta skammt. Ef kona verður þunguð eða ef grunur leikur á þungun, meðan á meðferð hennar með Daurismo stendur eða innan 30 daga eftir að hún fær síðasta skammt, verður hún að upplýsa heilbrigðisstarfsmann tafarlaust (sjá kafla 4.4).

Karlar

Glasdegib getur fundist í sæði. Karlkyns sjúklingar skulu ekki gefa sæði meðan á meðferð með Daurismo stendur og í minnst 30 daga eftir að þeir fá síðasta skammt. Upplýsa skal karlkyns sjúklinga með kvenkyns maka um hugsanlega áhættu af útsetningu með sæði og um að nota alltaf öruggar getnaðarvarnir, þ.m.t. smökk (með sæðisdrepandi efni ef hægt er), jafnvel eftir ófrjósemisaðgerð (rof á sáðrás), til að koma í veg fyrir útsetningu maka á meðgöngu eða maka á barneignaraldri meðan á meðferð með Daurismo stendur og í minnst 30 daga eftir að þeir fá síðasta skammt. Karlkyns sjúklingar verða tafarlaust að upplýsa heilbrigðisstarfsmann ef kvenkyns maki þeirra verður þungaður meðan á meðferð með Daurismo stendur eða innan 30 daga eftir að þeir fengu síðasta skammt (sjá kafla 4.4).

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Daurismo á meðgöngu. Samkvæmt verkunarhætti og niðurstöðum dýrarannsókna á eiturvekun á þroska fósturs eða fósturvísis, getur glasdegib valdið fósturskaða þegar það er gefið konum á meðgöngu (sjá kafla 5.3). Ekki skal nota Daurismo á meðgöngu eða hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir (sjá kafla 4.4).

Brjóstagjöf

Engar rannsóknir hafa farið fram hjá mönnum til að meta áhrif glasdegib á mjólkurframleiðslu, hvort það greinist í brjóstamjólki eða áhrif þess á börn sem eru á brjósti. Ekki er þekkt hvort glasdegib eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólki. Með tilliti til hugsanlegrar hættu á alvarlegum aukaverkunum af glasdegib hjá börnum sem eru á brjósti er brjóstagjöf ekki ráðlögð meðan á meðferð með Daurismo stendur og í að minnsta kosti eina viku eftir síðasta skammt (sjá kafla 5.3).

Frjósemi

Samkvæmt forklínískum upplýsingum getur glasdegib skert starfsemi æxlunarfæra hjá körlum. Karlar skulu leita ráða um árangursríka varðveislu frjósemi áður en meðferð með Daurismo er hafin. Samkvæmt verkunarhætti Daurismo getur lyfið skert frjósemi kvenna (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Daurismo hefur óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar skulu sjúklingar sem finna fyrir þreytu eða öðrum einkennum sem hafa áhrif á eðlilega viðbragðsgetu meðan þeir nota Daurismo (t.d. vöðvakrampar, verkur, ógleði) gæta varúðar við akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Heildaröryggissnið Daurismo er byggt á gögnum úr klínískum rannsóknum, þ.m.t. rannsókn 1, hjá 84 sjúklingum með brátt mergfrumuhvítblæði (N=75) eða mergrangvaxtarheilkenni með mikilli áhættu (N=9). Miðgildi lengdar útsetningar fyrir Daurismo í öllum gögnunum var 75,5 dagar.

Þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um ($\geq 20\%$) hjá sjúklingum sem fengu Daurismo voru blóðleysi (45,2%), blæðingar (45,2%), daufkyrningafæð með hita (35,7%), ógleði (35,7%), minnkuð matarlyst (33,3%), þreyta (30,9%), vöðvakrampar (30,9%), blóðflagnafæð (30,9%), hiti (29,7%), niðurgangur (28,5%), lungnabólga (28,5%), bragðskynstruflun (26,1%), útlímabjúgur (26,1%), hægðatregða (25%), kviðverkur (25%), útbrot (25%), mæði (25%), uppköst (21,4%) og minnkuð líkamsþyngd (20,2%).

Þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um og leiddu til skammtaminnkunar hjá sjúklingum sem fengu Daurismo voru vöðvakrampar (4,7%), þreyta (3,5%) daufkyrningafæð með hita (3,5%), blóðleysi (2,3%), blóðflagnafæð (2,3%), og lenging QT-bils á hjartalínuriti (2,3%). Sú aukaverkun sem oftast var tilkynnt um og leiddi til þess að lyfjagjöf Daurismo var hætt fyrir fullt og allt voru lungnabólga (5,9%), daufkyrningafæð með hita (3,5%) og ógleði (2,3%).

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 6 eru sýndar aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um við notkun Daurismo. Aukaverkanirnar eru skráðar eftir líffæraflokkum og tíðniflokkum. Tíðniflokkar eru skilgreindir á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$) og algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar fyrst.

Tafla 6: Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um í klínískum rannsóknum (N=84)

Líffæraflokkur	Kjörhugtak	Öll stig		
		Tíðni	Öll stig (%)	Stig ≥ 3 (%)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Lungnabólga	Mjög algengar	28,5	23,8
	Sýklasótt	Algengar	5,9	5,9
	Þvagfærasýking	Algengar	5,9	1,1

Líffæraflokkur	Kjörhugtak	Öll stig		
		Tíðni	Öll stig (%)	Stig ≥ 3 (%)
Blóð og eitlar	Blóðleysi	Mjög algengar	45,2	41,6
	Daufkyrningafæð með hita	Mjög algengar	35,7	35,7
	Blóðflagnafæð	Mjög algengar	30,9	30,9
	Daufkyrningafæð	Mjög algengar	15,4	11,9
Efnaskipti og næring	Minnkuð matarlyst	Mjög algengar	33,3	3,5
Taugakerfi	Bragðskynstruflun ^a	Mjög algengar	26,1	0
Hjarta	Lenging QT-bils í hjartalínuriti ^b	Algengar	8,3	3,5
	Gáttatif	Algengar	7,1	2,3
Æðar	Blæðingar ^c	Mjög algengar	45,2	11,9
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mæði	Mjög algengar	25	7,1
Meltingarfæri	Ógleði	Mjög algengar	35,7	2,3
	Niðurgangur	Mjög algengar	28,5	4,7
	Hægðatregða	Mjög algengar	25	1,1
	Kviðverkur ^d	Mjög algengar	25	0
	Uppköst	Mjög algengar	21,4	2,3
	Munnbólga	Algengar	4,7	0
Húð og undirhúð	Útbrot ^e	Mjög algengar	25	2,3
	Hárlos	Mjög algengar	10,7	0
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvakrampar ^f	Mjög algengar	30,9	5,9
	Liðverkir	Mjög algengar	11,9	0
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta	Mjög algengar	30,9	14,2
	Þyngdartap	Mjög algengar	20,2	2,3
	Hiti	Mjög algengar	29,7	2,3
	Útlimabjúgur	Mjög algengar	26,1	0
Rannsóknaniðurstöður	Fækkun blóðflagna	Mjög algengar	16,6	16,6
	Fækkun hvítra blóðfrumna	Mjög algengar	15,4	13
	Fækkun daufkyrninga	Mjög algengar	13	13

^a. Bragðskynstruflun nær yfir eftirfarandi kjörhugtök: bragðskynstruflun, bragðstol.

^b. Lenging QT á hjartalínuriti nær yfir eftirfarandi kjörhugtök: lenging QT á hjartalínuriti, sleglahraðsláttur.

^c. Blæðingar nær yfir eftirfarandi kjörhugtök: depilblæðingar, blóðnasir, mar, margúll, innankúpublæðing, purpuri, blæðing úr ristli, blæðing úr endaparmi, flekkblæðing, blæðing í meltingarvegi, blæðing úr tannholdi, blóðmiga, blæðing, blæðing úr munni, heilablæðing, tárublæðing, mar í auga, blæðing úr auga, blæðing úr maga, blóðuppköst, blóðhósti, blæðing úr gyllinæð, blæðing á ígræðslustað, mar á stungustað, margúll aftan lífhimnu, innanskúmsblæðing, blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun, blæðing úr barka, blæðing úr þvagrás.

^d. Kviðverkur nær yfir eftirfarandi kjörhugtök: kviðverkur, verkur í efri hluta kviðarhols, verkur í neðri hluta kviðarhols.

^e. Útbrot nær yfir eftirfarandi kjörhugtök: roðapöt, kláði, útbrot, dröfnuútbrot, dröfnuörðuútbrot, kláðaútbrot.

^f. Vöðvakrampar nær yfir eftirfarandi kjörhugtök: ósjálfráðir vöðvasamdrættir, vöðvakrampar, vöðvastífni, stoðkerfisverkir, vöðvaverkir.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Vöðvakrampar

Í rannsókn 1 var greint frá vöðvagrömpum (af öllum stigum) hjá 22,6% sjúklinga í hópnum sem fékk Daurismo ásamt lágskammta cýtarabíni, samanborið við 4,8% sjúklinga í hópnum sem fékk lágskammta cýtarabín eitt sér. Greint var frá 3. og 4. stigs vöðvagrömpum hjá 4,7% sjúklinga sem fengu Daurismo ásamt lágskammta cýtarabíni, en engum sjúklingi í hópnum sem fékk lágskammta cýtarabín eitt sér.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ekki er til neitt sérstakt móteitur við Daurismo. Viðbrögð við ofskömmtnun Daurismo eiga að vera meðferð samkvæmt einkennum og eftirlit með hjartalínuriti.

Í klínískum rannsóknum hefur glasdegib verið gefið í skömmtnum sem námu allt að 640 mg/dag. Eiturverkanir sem hafa verið tilkynntar og takmarka skammtastærð eru ógleði, uppköst, vessaþurrð, lágþrýstingur, þreyta, sundl, súrefnisskortur, fleiðruvökvi og bjúgur í útlimum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: æxlishefjandi lyf, önnur æxlishefjandi lyf, ATC-flokkur: L01XJ03

Verkunarháttur

Glasdegib er hemill á Hedgehog (Hh) boðmiðlunarleið, sem binst SMO (Smoothened), próteini sem nær í gegnum frumuhimnuna, en það leiðir til minnkaðrar virkni GLI-umritunarþáttar (Glioma-Associated Oncogene) og boðleiða sem frá honum leiða. Boð sem miðlað er með Hh boðmiðlunarleiðinni eru nauðsynleg til að viðhalda stofnfrumum hvítblæðis (leukaemic stem cells) og binding glasdegib við SMO og hömlun á virkni þess veldur því minnkuðu magni GLI1 í frumum bráðs mergfrumuhvítblæðis (acute myeloid leukaemia, AML) og dregur úr möguleika AML frumna til myndunar hvítblæðis. Hh boðmiðlunarleiðin tekur einnig þátt í viðnámi gegn krabbameinslyfjameðferð og marksækinni meðferð. Í forklínísku líkani af bráðu mergfrumuhvítblæði hamlaði glasdegib ásamt lágskammta cýtarabíni stækkun æxlis meira en glasdegib eða lágskammta cýtarabín hvort fyrir sig. Hins vegar er verkunarháttur samsetningarinnar ekki þekktur að fullu.

Raflífeðlisfræði hjartans

Lenging QT bils, leiðrétt með tilliti til hjartsláttartíðni (QTc), hefur komið fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Daurismo í stærri skömmtnum en meðferðarskömmtnum, sem námu > 270 mg. Áhrif gjafar glasdegib á leiðrétt QT bil voru metin í slembiraðaðri, stakskammta, tvíblindri, 4-leiða víxlrannsókn með samanburði við lyfleysu og opnum samanburði við moxiflóxacín hjá 36 heilbrigðum einstaklingum. Við meðferðarþéttni í plasma (sem náðist með stökum 150 mg skammti) var mesta breytingin á leiðréttu QT bili, sem einnig var leiðrétt með tilliti til lyfleysu og upphafsgildis, 8,03 msek (90% CI: 5,85; 10,22 msek). Við u.þ.b. tvöfalda meðferðarþéttni (yfirþéttni sem náðist með stökum 300 mg skammti) var breytingin á QTc 13,43 msek (95% CI: 11,25; 15,61 msek). Moxiflóxacín (400 mg), sem notað var sem virkt samanburðarlyf, sýndi breytingu á QTc frá upphafsgildi sem nam að meðaltali 13,87 msek. Enginn einstaklingur uppfyllti skilyrðið um heildarlengd leiðrétt QT bils ≥ 480 msek eða ≥ 30 msek lengingu leiðrétt QT bils frá upphafsgildi eftir að hafa fengið einhverja meðferð. Rannsakendur töldu engar af þeim óeðlilegu niðurstöðum sem sáust á hjartalínuriti skipta máli klínískt og tilkynntu enga þeirra sem aukaverkun (sjá kafla 4.4).

Þar að auki var tekin röð hjartalínurita, þrjú í röð (triplicate), eftir gjöf stakra og endurtekinna skammta til að meta áhrif glasdegib eins sér á leiðrétt QT bil hjá 70 sjúklingum með langt gengið krabbamein (5 mg til 640 mg einu sinni á dag). Samkvæmt greiningu á útsetningu og svörum var áætluð meðalbreyting QTc frá upphafsgildi 5,30 msek (95% CI: 4,40; 6,24 msek) við meðaltal C_{max} sem sást við stöðugt ástand eftir gjöf ráðlagðs glasdegib skammts sem nemur 100 mg einu sinni á dag.

Verkun og öryggi

Daurismo samhliða lágskammta cýtarabíni var rannsakað í fjölsetra, slembiraðaðri, opinni 2. stigs rannsókn (rannsókn 1) hjá samtals 132 sjúklingum, en meðal þeirra voru 116 sjúklingar með áður ómeðhöndlað *de novo* eða síðkomið brátt mergfrumuhvítblæði sem ekki voru gjaldgengir til að fá öfluga krabbameinslyfjameðferð þar sem þurfti að uppfylla a.m.k. eitt af eftirfarandi skilyrðum: a) aldur ≥ 75 ára, b) alvarlegur hjartasjúkdómur, c) ECOG-færnistuðull (Eastern Cooperative Oncology Group) 2 við upphaf meðferðar, eða d) kreatínín í sermi við upphaf meðferðar $> 1,3$ mg/dl. Sjúklingum var slembiraðað 2:1 til að fá Daurismo (100 mg til inntöku einu sinni á dag) ásamt lágskammta cýtarabíni (20 mg undir húð (s.c.) tvisvar á dag á 1. til 10. degi í 28 daga lotu) (n=78) eða lágskammta cýtarabín eitt sér (n=38) í 28 daga lotum þar til sjúkdómurinn versnaði eða eiturveirkanir urðu óásættanlegar. Sjúklingum var lagskipt við slembiröðun eftir horfum (góðar/miðlungs eða lélegar) samkvæmt frumuerfðafræðilegum rannsóknum.

Lýðfræðilegir eiginleikar og sjúkdómseiginleikar við upphaf rannsóknarinnar eru sýndir í töflu 7. Meðferðarhóparnir tveir voru almennt svipaðir að því er varðar lýðfræðilega eiginleika og sjúkdómseiginleika við upphaf rannsóknarinnar. 40% allra sjúklinga með brátt mergfrumuhvítblæði í báðum hópunum voru með lélegar horfur og 60% með góðar/miðlungs horfur, samkvæmt frumuerfðafræðilegum rannsóknum.

Sýnt var fram á verkun með ávinningi hvað varðar heildarlífun (heildarlífun var skilgreind frá degi slembiröðunar til dauða af hvaða orsök sem var) hjá hópnum sem fékk Daurismo ásamt lágskammta cýtarabíni, samanborið við lágskammta cýtarabín eitt sér. Að lokinni eftirfylgni sem var að miðgildi u.þ.b. 20 mánuðir, en þá höfðu 81% þátttakenda látist, var hópurinn sem fékk Daurismo ásamt lágskammta cýtarabíni með yfirburði yfir hópinn sem fékk lágskammta cýtarabín eitt sér, hjá sjúklingum með brátt mergfrumuhvítblæði (mynd 1). Niðurstöður verkunar eru sýndar í töflu 8.

Tafla 7. Lýðfræðilegir eiginleikar og sjúkdómseiginleikar hjá sjúklingum með brátt mergfrumuhvítblæði við upphaf rannsóknarinnar

Lýðfræðilegir eiginleikar og sjúkdómseiginleikar	Daurismo ásamt lágskammta cýtarabíni (N=78)	Lágskammta cýtarabín eitt sér (N=38)
Lýðfræðilegar upplýsingar		
Aldur Miðgildi (lág., há.) (ár) ≥ 75 ára N (%)	77 (64, 92) 48 (62)	76 (58, 83) 23 (61)
Kyn, N (%) Karlar Konur	59 (76) 19 (24)	23 (61) 15 (39)
Kynþáttur, N (%) Hvítir Svartir eða af afrískum uppruna Asískir	75 (96) 1 (1) 2 (3)	38 (100) 0 (0) 0 (0)
Sjúkdómseiginleikar		
Sjúkdómssaga, N (%) <i>De novo</i> AML Síðkomið AML	38 (49) 40 (51)	18 (47) 20 (53)
Áður fengið vanmetýlerandi (hypomethylating) lyf (decítabín eða azacítidín), N (%)	11 (14)	6 (16)
ECOG-færnistuðull^a, N (%) 0 til 1 2	36 (46) 41 (53)	20 (53) 18 (47)

Lýðfræðilegir eiginleikar og sjúkdómseiginleikar	Daurismo ásamt lágskammta cýtarabíni (N=78)	Lágskammta cýtarabín eitt sér (N=38)
Frumuerfðafræðilegar horfur, N (%)		
Góðar/miðlungs	49 (63)	21 (55)
Lélegar	29 (37)	17 (45)
Alvarlegur hjartasjúkdómur við upphaf rannsóknarinnar, N (%)	52 (67)	20 (53)
Kreatínín í sermi við upphaf rannsóknarinnar > 1,3 mg/dl, N (%)	15 (19)	5 (13)

Skammstafanir: AML=brátt mergfrumuhvítblæði; ECOG-færnistuðull=Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; N=fjöldi sjúklinga.

^a Ekki var tilkynnt um ECOG-færnistuðul við upphaf rannsóknarinnar hjá einum sjúklingi í hópnum sem fékk Daurismo ásamt lágskammta cýtarabíni.

Tafla 8. Verkunarniðurstöður við AML úr rannsókn 1

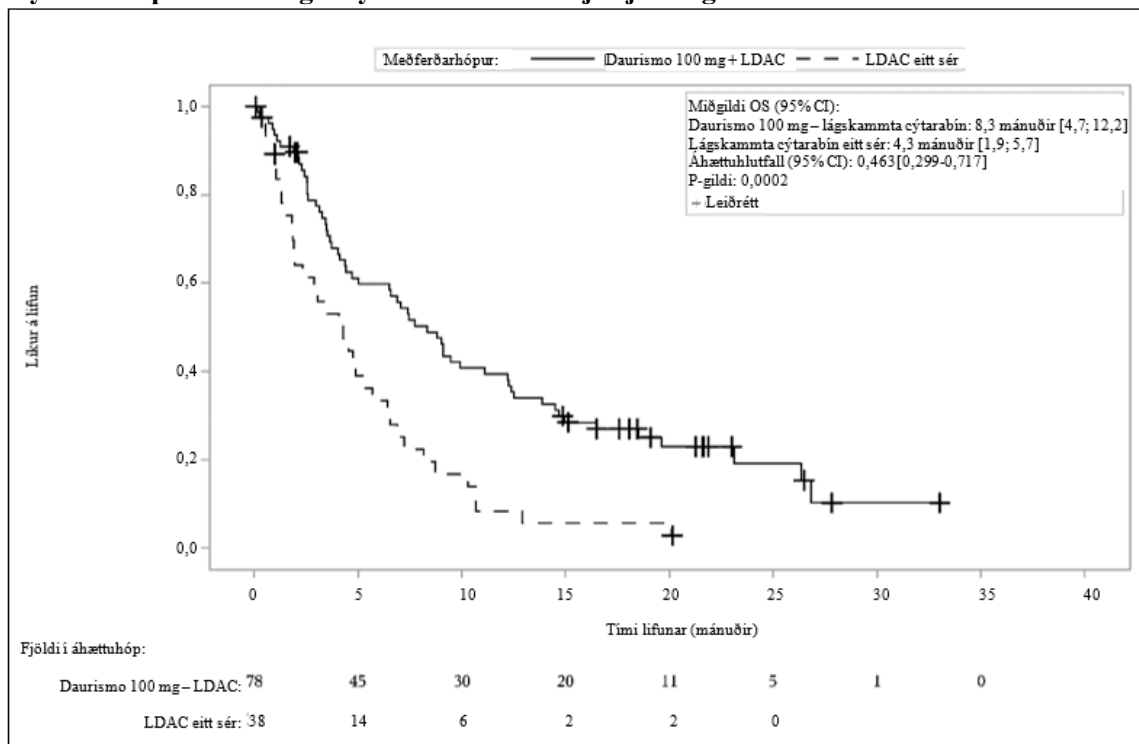
Mælibreytur/rannsóknarþýði	Daurismo ásamt lágskammta cýtarabíni	Lágskammta cýtarabín eitt sér
Heildarlifun hjá rannsóknarþýði með AML	N=78	N=38
Miðgildi lifunar, mánuðir (95% CI)	8,3 (4,7; 12,2)	4,3 (1,9; 5,7)
Áhættuhlutfall (95% CI) ^a	0,463 (0,299; 0,717)	
p-gildi ^b	0,0002	
Heildarlifun hjá rannsóknarþýði með <i>de novo</i> AML	N=38	N=18
Miðgildi lifunar, mánuðir (95% CI)	6,6 (3,7; 12,4)	4,3 (1,3; 10,7)
Áhættuhlutfall (95% CI) ^a	0,670 (0,362; 1,239)	
p-gildi ^b	0,0991	
Heildarlifun hjá rannsóknarþýði með síðkomið AML	N=40	N=20
Miðgildi lifunar, mánuðir (95% CI)	9,1 (4,4; 16,5)	4,1 (1,5; 6,4)
Áhættuhlutfall (95% CI) ^a	0,287 (0,151; 0,548)	
p-gildi ^b	< 0,0001	
Góðar/miðlungs frumuerfðafræðilegar horfur	N=49	N=21
Miðgildi lifunar, mánuðir (95% CI)	11,1 (7,1; 14,9)	4,4 (1,8; 8,7)
Áhættuhlutfall (95% CI) ^a	0,417 (0,233; 0,744)	
p-gildi ^b	0,0011	
Lélegar frumuerfðafræðilegar horfur	N=29	N=17
Miðgildi lifunar, mánuðir (95% CI)	4,4 (3,4; 9,1)	3,1 (1,1; 6,4)
Áhættuhlutfall (95% CI) ^a	0,528 (0,273; 1,022)	
p-gildi ^b	0,0269	

Skammstafanir: AML=brátt mergfrumuhvítblæði; CI=öryggisbil; N=fjöldi sjúklinga.

^a Áhættuhlutfall (Daurismo ásamt lágskammta cýtarabíni/lágskammta cýtarabín eitt sér) byggt á Cox líkani fyrir hlutfallslega áhættu, lagskipt eftir horfum.

^b Einhliða p-gildi úr lagskiptu log-rank prófi byggt á frumuerfðafræðilegum horfum.

Mynd 1. Kaplan-Meier graf yfir heildarlifun hjá sjúklingum með AML



Skammstafanir: CI=öryggisbil; LDAC=lágskammta cýtarabín; OS=heildarlifun.

Bætt heildarlifun kom fram hjá öllum fyrirfram skilgreindum undirhópum eftir frumuerfðafræðilegum horfum.

Samkvæmt skráningu rannsakenda á svörun náðist tölulega hærra hlutfall fullrar svörunar (skilgreind sem heildarfjöldi daufkyrninga $\geq 1.000/\mu\text{l}$, blóðflagnafjöldi $\geq 100.000/\mu\text{l}$, $< 5\%$ kímfrumur í beinmerg, óháð blóðgjöf og enginn sjúkdómur utan mergs) hjá sjúklingum með brátt mergfrumuhvítblæði í hópnum sem fékk Daurismo ásamt lágskammta cýtarabíni (17,9% [95% CI: 9,4%; 26,5%]) en í hópnum sem fékk lágskammta cýtarabín eitt sér (2,6% [95% CI: 0,0%; 7,7%]).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Daurismo hjá öllum undirhópum barna við bráðu mergfrumuhvítblæði (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir stakan 100 mg skammt af glasdegib, næst hámarksstyrkur í plasma fljótt, með miðgildi $T_{\max}$ sem nemur 2 klst. Eftir endurtekna 100 mg skammta einu sinni á dag til að ná stöðugu ástandi, var miðgildi $T_{\max}$ fyrir glasdegib á bilinu u.þ.b. 1,3 klst. til 1,8 klst.

Áhrif matar

Eftir inntöku glasdegib taflna er aðgengi að meðaltali 77,1% af því sem fæst við gjöf í bláæð. Gjöf glasdegib með fituríkri, hitaeningaríkri máltíð olli 16% lægri útsetningu (AUC_{inf}) en ef lyfið var gefið eftir föstu yfir nótt. Áhrif matar á lyfjahvörf glasdegib eru ekki talin skipta máli klínískt. Glasdegib má taka með eða án matar.

Eftir 100 mg skammt af glasdegib einu sinni á dag var meðaltal (frávíksstuðull, %CV) fyrir glasdegib $C_{\max}$ 1.252 ng/ml (44%) og AUC_{tau} var 17.210 ng•klst./ml (54%) hjá krabbameinssjúklingum.

Dreifing

Glasdegib binst 91% við plasmaprótein í mönnum *in vitro*. Meðaltal (%CV) dreifingarrúmmáls (V_z/F) var 188 (20) l eftir stakan 100 mg skammt af glasdegib hjá sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma.

Umbrot

Megin efnaskiptaleiðir glasdegib samanstanda af N-afmetýleringu, glúkúroníðtengingu, oxun og vetnissviptingu. N-desmetýl- og N-glúkúroníð- umbrotsefni glasdegib í plasma voru 7,9% og 7,2% af geislavirkni í blóðrás, í sömu röð. Önnur umbrotsefni í plasma voru hvert um sig < 5% af geislavirkni í blóðrás.

Rannsóknir á milliverkunum in vitro

In vitro CYP hömlun og virkjun

Rannsóknir *in vitro* benda til þess að glasdegib verði fyrir áhrifum af hemlum og virkjum CYP3A4. Sjá nánar í kafla 4.5 um miðlungi öfluga CYP3A4 virkja. Öflugur hemill á CYP3A4 hækkaði meðaltal flatarmáls undir ferli (AUC_{inf}) u.þ.b. 2,4-falt og hámarks plasmabéttni (C_{max}) um 40% eftir stakan 200 mg skammt af glasdegib til inntöku hjá heilbrigðum einstaklingum. Öflugur virkji á CYP3A4 lækkaði meðaltal AUC_{inf} um 70% og C_{max} um 35% eftir stakan 100 mg skammt af glasdegib til inntöku hjá heilbrigðum einstaklingum. Forðast skal notkun glasdegib samhliða öflugum CYP3A4 virkjum; gæta skal varúðar þegar glasdegib er gefið samhliða öflugum CYP3A4 hemlum (sjá kafla 4.5).

Brotthvarf

Meðaltal ($\pm$ SD) helmingunartíma glasdegib í plasma hjá sjúklingum var $17,4 \pm 3,7$ klst. eftir stakan 100 mg skammt af glasdegib. Margfeldismeðaltal úthreinsunar eftir endurtekna skammta til inntöku var 6,45 l/klst. Eftir gjöf geislamerks 100 mg skammts af glasdegib til inntöku hjá heilbrigðum einstaklingum, endurheimtust að meðaltali 48,9% af gefinni geislavirkni í þvagi og 41,7% í hægðum. Á heildina var meðal massajafnvægi gefinnar geislavirkni í úrgangsefni 90,6%. Óbreytt glasdegib var helsti þáttur í plasma hjá mönnum og nam 69,4% af öllum lyfjatengdum efnum. Óbreytt glasdegib sem endurheimtist í þvagi nam 17,2% af skammtinum og það sem endurheimtist í hægðum nam 19,5% af skammtinum.

Línulegt/ólinulegt samband

Altæk útsetning fyrir glasdegib við jafnvægi (C_{max} og AUC_{tau}) jókst í skammtaháðu hlutfalli á skammtabilinu frá 5 mg til 600 mg einu sinni á dag.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Gögn úr sérstakri lyfjahvarfarannsókn hafa sýnt að heildarútsetning fyrir glasdegib í plasma (AUC_{inf} og C_{max}) var svipuð hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi og hjá einstaklingum með miðlungi alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B), en margfeldismeðaltal AUC_{inf} var 24% lægra og margfeldismeðaltal C_{max} 42% lægra hjá einstaklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) en hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi. Útsetning fyrir óbundnu glasdegib (óbundið AUC_{inf}) jókst um 18% hjá einstaklingum með miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi og 16% hjá einstaklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi, samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Hámarksútsetning fyrir óbundnu glasdegib (óbundið C_{max}) hækkaði um 1% hjá einstaklingum með miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi og lækkaði um 11% við hjá einstaklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi, samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Þessar breytingar eru ekki taldar skipta máli klínískt.

Skert nýrnastarfsemi

Gögn úr sérstakri rannsókn á lyfjahvörfum hjá einstaklingum með mismunandi skerta nýrnastarfsemi sýna að heildarútsetning fyrir glasdegib (AUC_{inf}) hækkaði um 105% hjá einstaklingum með miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi ($30 \text{ ml/mín.} \leq eGFR < 60 \text{ ml/mín.}$) og um 102% hjá einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi ($eGFR < 30 \text{ ml/mín.}$), samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi ($eGFR \geq 90 \text{ ml/mín.}$). Hámarksútsetning fyrir glasdegib (C_{max}) hækkaði um 37% hjá einstaklingum með miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi og um 20% hjá einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi, samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Þessar breytingar eru ekki taldar skipta máli klínískt.

Aldraðir

Meðal sjúklinga sem áttu að fá meðferð með Daurismo ásamt lágskammta cýtarabíni ($n=88$; rannsókn 1), voru 97,7% sjúklinganna 65 ára eða eldri og 60,2% sjúklinganna 75 ára eða eldri. Ekki tóku nægilega margir sjúklingar yngri en 65 ára þátt í rannsókn 1 til að ákvarða hvort munur væri á aukaverkunum sem tilkynnt var um hjá þeim og sjúklingum eldri en 65 ára.

Aldur, kynþáttur, kyn og líkamsþyngd

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum yngri en 65 ára. Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum hjá fullorðnum sjúklingum ($n=269$) benda til þess að aldur, kynþáttur, kyn og líkamsþyngd hafi engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf glasdegib.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Niðurstöður að því er varðar aðalmarklíffæri eftir endurtekna glasdegib skammta til inntöku hjá rottum í allt að 26 vikur og hundum í allt að 39 vikur eiga meðal annars við um nýru (hrörnun/drep) hjá rottum og hundum, lifur (drep/bólga) hjá hundum eingöngu, og eistu (hrörnun), vöxt framtanna (drep/brot), beinvöxt (lokun beinkasts að hluta eða fullu) og úttaugar (öxulhrörnun) hjá rottum eingöngu. Hárlos, þyngdartap og skjálfti/kippr í vöðvum, sem eru þekkt áhrif lyfja í flokki SMO hemla, eru frekari klínískar breytingar sem sást hjá báðum dýrategundum. Þessar altæku eiturverkanir voru yfirleitt skammtaháðar og komu fram við útsetningu á bilinu u.þ.b. $< 0,03$ til 8 sinnum útsetning sem skiptir máli klínískt, samkvæmt forklínískum og klínískum samanburði á staðfestu óbundnu AUC við ráðlagðan klínískan skammt sem nemur 100 mg einu sinni á dag.

Sýnt var fram á algjöran viðsnúning eiturverkana í nýrum (hrörnun/drep), úttaugum (öxulhrörnun), sáðpíplum (hrörnun eistna), og klínískra niðurstaðna varðandi skjálfta/kippi í vöðvum eftir allt að 16-vikna bata, en sýnt var fram á bata að hluta í lifur (drep/bólga). Enginn bati kom fram varðandi hárlos, áhrif á bein og tennur og minnkaða framleiðslu sæðisfrumna. Auk þess sást QTc lenging hjá hundum í fjarmælingu við óbundna C_{max} útsetningu sem nam u.þ.b. 4 sinnum þeirri óbundnu C_{max} útsetningu sem kom fram við ráðlagðan klínískan skammt sem nam 100 mg einu sinni á dag.

Glasdegib hafði ekki stökkbreytandi áhrif *in vitro* í Ames-prófi og var ekki litningasundrandi í *in vitro* litningabrenglunarprófi í eitilfrumum manna. Glasdegib var ekki litningasundrandi eða litningabrenglandi í smákjarnaprófi í rottum.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum glasdegib hafa ekki verið gerðar.

Í rannsóknum á eiturverkun við endurtekna skammta hjá rottum voru niðurstöður sem fram komu í æxlunarfærum karldýra meðal annars aukaverkanir á eistu af glasdegib í skömmtum sem námu $\geq 50 \text{ mg/kg/dag}$ og samanstóðu af lítilsháttar til alvarlega minnkaðri sæðisframleiðslu sem kemur fram í eyðingu að fullu eða hluta á sæðismyndandi frumum, sáðfrumum og forsæðisfrumum og hrörnun eistna. Minnkuð framleiðsla sæðisfrumna gekk ekki til baka en hrörnun eistna gekk til baka. Skammturinn þar sem aukaverkanir á eistu hjá karlkyns rottum komu fram reyndist vera 50 mg/kg/dag og gaf hann altæka útsetningu sem nam u.þ.b. 8 sinnum útsetningu hjá mönnum við skammtinn $100 \text{ mg einu sinni á dag}$ (miðað við óbundið AUC hjá hvorri tegund fyrir sig). Mörk skaðlegra áhrifa (NOAEL) (10 mg/kg/dag) eru 0,6, það er að segja lægri en skiptir máli klínískt.

Í rannsóknnum á eiturverkunum á þroska fóstura og fósturvísu hjá rottum og kaninum hafði glasdegib alvarlegar eiturverkanir á fang eins og fram kemur í algjörrri fósturvisnun og/eða fósturláti og vanskapandi áhrifum við lægri skammta. Vanskapandi áhrif voru meðal annars vansköpun kúpu og andlits, vansköpun útlíma, loppa/fingra, bols og skotts, stækkun heila, rangstaða/vansköpun augna, vansköpun höfuðs, lítil tunga, enginn gómur, tennur eða innyfli, þindarslit, bjúgur, viðvarandi slagæðastofn, hjartagallar, engin lungu, enginn barki, óeðlileg rifbein eða hryggjarliðir og vansköpun eða vöntun í limagrind (einkum löng bein). Alvarleg vansköpun í þroskun kom fram við altæka útsetningu hjá móður sem var minni en útsetning manna við ráðlagðan 100 mg skammt einu sinni á dag.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Natríumsterkjuglýkólat
Örkristallaður sellulósi (E460(i))
Kalsíumhýdrógenfosfat (vatnsfrítt) (E341ii)
Magnesiumsterat (E470b)

Filmuhúð

Laktósaeinhýdrat
Hýprómellósi (E464)
Títandíoxíð (E171)
Makrógól (E1521)
Tríasetín (E1518)
Gult járnoxíð (E172)
Rautt járnoxíð (E172) (100 mg töflur eingöngu)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC (pólývínýlklóríð) þynna innsigluð með álfilmu, sem inniheldur 10 filmuhúðaðar töflur, eða glas úr háþéttni pólýetýleni (HDPE) með loki úr pólýprópýleni, sem inniheldur 30 eða 60 filmuhúðaðar töflur.

Daurismo 25 mg filmuhúðaðar töflur

Ein askja inniheldur 60 filmuhúðaðar töflur í 6 þynnum.
Ein askja inniheldur 60 filmuhúðaðar töflur í HDPE lyfjaglassi.

Daurismo 100 mg filmuhúðaðar töflur

Ein askja inniheldur 30 filmuhúðaðar töflur í 3 þynnum.

Ein askja inniheldur 30 filmuhúðaðar töflur í HDPE lyfjaglas.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Daurismo 25 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/20/1451/001

EU/1/20/1451/002

Daurismo 100 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/20/1451/003

EU/1/20/1451/004

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26. júní 2020.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Þýskaland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu>**

Markaðsleyfishafi skal tryggja að í hverju aðildarlandi þar sem Daurismo er markaðssett afhendi lækna öllum karlkyns sjúklingum sjúklingakort. Á sjúklingakortinu eiga að koma fram eftirtalin lykilatriði:

- Glasdegib getur verið til staðar í sæði og haft í för með sér hættu á eitiráhrifum á æxlun og þroska.
- Nota á örugga getnaðarvörn (smokk með sæðisdrepani efni ef hægt er), jafnvel þó sjúklingurinn hafi gengist undir ófrjósemisaðgerð, og í allt að 30 daga eftir síðasta skammt af lyfinu, vegna hugsanlegrar hættu á útsetningu kvenkyns maka karlkyns sjúklings fyrir glasdegib í sæði.
- Áminning um mikilvægi þess að upplýsa heilbrigðisstarfsmann tafarlaust ef grunur leikur á um þungun, hvort sem er hjá kvenkyns sjúklingi eða kvenkyns maka karlkyns sjúklings.

- Áminning um að gefa ekki sæði meðan á notkun Daurismo stendur eða í 30 daga eftir síðasta skammt af lyfinu.
- Ráðleggingar til karlkyns sjúklinga um að leita ráðgjafar um árangursríka varðveislu frjósemi áður en meðferð með glasdegib er hafin.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA – 25 MG TÖFLUR****1. HEITI LYFS**

Daurismo 25 mg filmuhúðaðar töflur
glasdegib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur glasdegib maleat, sem samsvarar 25 mg af glasdegib.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa (sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1451/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Daurismo 25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**MERKIMIÐI Á LYFJAGLASI – 25 MG TÖFLUR****1. HEITI LYFS**

Daurismo 25 mg filmuhúðaðar töflur
glasdegib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur glasdegib maleat, sem samsvarar 25 mg af glasdegib.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa (sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1451/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Daurismo 25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUR – 25 MG TÖFLUR

1. HEITI LYFS

Daurismo 25 mg töflur
glasdegib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Pfizer Europe MA EEIG (sem merki markaðsleyfishafa)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA – 100 MG TÖFLUR****1. HEITI LYFS**

Daurismo 100 mg filmuhúðaðar töflur
glasdegib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur glasdegib maleat, sem samsvarar 100 mg af glasdegib.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa (sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1451/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Daurismo 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**MERKIMIÐI Á LYFJAGLASI – 100 MG TÖFLUR****1. HEITI LYFS**

Daurismo 100 mg filmuhúðaðar töflur
glasdegib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur glasdegib maleat, sem samsvarar 100 mg af glasdegib.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa (sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1451/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Daurismo 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUR – 100 MG TÖFLUR
--

1. HEITI LYFS

Daurismo 100 mg töflur
glasdegib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Pfizer Europe MA EEIG (sem merki markaðsleyfishafa)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Daurismo 25 mg filmuhúðaðar töflur
Daurismo 100 mg filmuhúðaðar töflur
glasdegib

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Daurismo og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Daurismo
3. Hvernig nota á Daurismo
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Daurismo
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Daurismo og við hverju það er notað

Daurismo er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið glasdegib.

Daurismo er notað ásamt öðru krabbameinslyfi, cýtarabíni, til meðferðar hjá fullorðnum sem eru nýgreindir með krabbamein í blóði sem nefnist brátt mergfrumuhvítblæði (acute myeloid leukaemia, AML).

Hvernig Daurismo verkar

Við brátt mergfrumuhvítblæði búa krabbameinsfrumur sem kallast stofnfrumur stöðugt til nýjar hvítblæðisfrumur. Daurismo verkar með því að stöðva mikilvægt ferli í þessum stofnfrumum, sem kallast Hedgehog (Hh) boðleiðin. Það dregur úr getu þeirra til að búa til nýjar krabbameinsfrumur. Með því að stöðva þessa boðleið getur Daurismo einnig gert krabbameinsfrumur næmari fyrir krabbameinslyfi, cýtarabíni, sem er notað til að meðhöndla brátt mergfrumuhvítblæði. Notkun Daurismo samhliða cýtarabíni getur lengt lífslíkur sjúklinga með því að draga úr vexti krabbameinsins og hugsanlega með því að auka dauða krabbameinsfrumna.

Ef þú vilt vita meira um hvernig Daurismo verkar eða hvers vegna þú færð þetta lyf skaltu leita til læknisins.

2. Áður en byrjað er að nota Daurismo

Ekki má nota Daurismo

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir glasdegib eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (sjá kafla 6 „Pakkningar og aðrar upplýsingar“).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Daurismo notað:

- ef þú eða maki þinn getur orðið þunguð (sjá kafla 2 „Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi“).

- ef þú hefur einhvern tíma verið með lengingu QT bils (breyting í rafleiðni hjartans sem getur valdið alvarlegum hjartsláttartruflunum) eða veist að þú ert í hættu á að fá sjúkdóminn.
- ef þú notar önnur lyf sem þér hefur verið sagt að lengi QT bilið (sjá kafla 2 „Notkun annarra lyfja samhliða Daurismo“).
- ef blóðprufur sýna að þú sért með óeðlilegt magn af blóðsöltum (t.d. kalsíum, magnesíum, kalíum).
- ef þú ert með nýrnakvilla.
- ef þú ert með sögu um vöðvakrampa eða máttleysi í vöðvum.

Látið lækinn tafarlaust vita meðan lyfið er notað:

- ef þú ert með verki í vöðvum eða ert með óútskýrða vöðvakrampa eða máttleysi í vöðvum meðan á meðferð með Daurismo stendur. Læknirinn gæti þurft að breyta skammtinum eða stöðva meðferðina tímabundið eða fyrir fullt og allt.

Þú munt þurfa að fara í blóðprufur fyrir meðferð og meðan á henni stendur til að athuga blóðsölt, fjölda blóðkorna, magn kreatínínasa, nýrna- og lifrarstarfsemi og fara í hjartalínurit.

Börn og unglingar

Ekki á að nota Daurismo handa sjúklingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Daurismo

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Það á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils og jurtalyf. Þetta er vegna þess að Daurismo getur haft áhrif á verkun annarra lyfja. Önnur lyf geta haft áhrif á hvernig Daurismo verkar.

Einkum geta eftirtalin lyf aukið hættu á aukaverkunum með Daurismo:

- boceprevír – lyf notað til að meðhöndla lifrabólgu C.
- kóbicístat, ritónavír, telaprevír – lyf notuð til að meðhöndla HIV smit.
- ítrakónazól, ketókónazól, vorikónazól, posakónazól – lyf notuð til að meðhöndla sveppasýkingar.
- troleandomýcín – lyf notað til að meðhöndla bakteríusýkingar.
- conivaptan – lyf notað til að koma jafnvægi á vatns- og saltbúskap.
- amíóðarón, dísópyramíð, dófetilíð, íbutilíð, sótalól, kínidín – lyf notuð til að meðhöndla hjartakvilla
- droperidól, halóperidól, pímozíð – lyf notuð til að meðhöndla geðraskanir.
- moxifloxacín – lyf notað til að meðhöndla tilteknar tegundir bakteríusýkinga.
- metadón – lyf notað til að meðhöndla verki og sem meðferð við óþjófíð.

Eftirtalin lyf geta dregið úr verkun Daurismo:

- karbamazepín, fenýtóín – lyf notuð til að meðhöndla flog eða köst.
- rifampicín – lyf notað til að meðhöndla berkla.
- Jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) – jurtalyf notað til að meðhöndla vægt þunglyndi og kvíða.
- enzalútamíð – lyf notað til að meðhöndla krabbamein í blöðruhálskirtli.
- mítótan – lyf notað til að meðhöndla krabbamein í nýrnahettum.
- bósentan – lyf notað til að meðhöndla háan blóðþrýsting.
- efavírenz, etravírín – lyf notuð til að meðhöndla HIV smit.
- modafiníl – lyf notað til að meðhöndla svefntruflanir.
- nafcillín – lyf notað til að meðhöndla tilteknar tegundir bakteríusýkinga.
- digoxín – lyf notað til að meðhöndla hjartasjúkdóma.

Notkun Daurismo með mat og drykk

Ekki má drekka greipaldinsafa eða borða greipaldin meðan á meðferð með Daurismo stendur vegna þess að það getur breytt magni Daurismo í líkamanum.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Meðganga

Þú mátt ekki verða þunguð meðan þú notar Daurismo og þú mátt ekki nota lyfið ef þú ert þunguð. Daurismo getur valdið alvarlegum fæðingargöllum hjá börnum eða leitt til dauða ófædds barns.

Læknirinn mun láta þig fá nánari upplýsingar um áhrif Daurismo á ófætt barn og mun gera þungunarpróf áður en þú byrjar að nota lyfið.

Þú verður að láta lækinn tafarlaust vita ef þú eða maki þinn verður þunguð, eða þú telur þig vera þungaða meðan á notkun Daurismo stendur og í 30 daga eftir að þú færð síðasta skammtinn af Daurismo. Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Getnaðarvarnir kvenna og karla

Konur

Þú verður alltaf að nota örugga getnaðarvörn meðan þú notar Daurismo og í að minnsta kosti 30 daga eftir að þú færð síðasta skammtinn af Daurismo. Þú skalt ræða við lækinn um getnaðarvarnir sem henta fyrir þig og maka þinn.

Karlar

Karlar verða ávallt að nota örugga getnaðarvörn, m.a. smokka (með sæðisdrepani efni ef hægt er), jafnvel eftir ófrjósemisaðgerð (rof á sáðrás), meðan á notkun Daurismo stendur og í að minnsta kosti 30 daga eftir að þeir fá síðasta skammtinn af Daurismo.

Þú mátt ekki gefa sæði meðan þú notar Daurismo og í að minnsta kosti 30 daga eftir að þú færð síðasta skammtinn.

Þessar upplýsingar eru teknar saman á sjúklingakortinu sem læknirinn á að láta þig hafa þegar hann ávísar lyfinu.

Brjóstagjöf

Þú mátt ekki hafa barn á brjósti meðan þú notar Daurismo eða í eina viku eftir að þú færð síðasta skammtinn af Daurismo. Ekki er þekkt hvort Daurismo skilst út í brjóstamjólki og skaðar barnið.

Frjósemi

Daurismo getur haft áhrif á frjósemi karla og kvenna. Leitið ráða hjá læknum um varðveislu frjósemi áður en Daurismo er notað.

Akstur og notkun véla

Ef þú finnur fyrir þreytu, færð vöðvakrampa, verki eða ógleði meðan á meðferð með Daurismo stendur skaltu gæta sérstakrar varúðar við akstur og notkun véla.

Daurismo inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Daurismo inniheldur laktósa

Lyfið inniheldur laktósa (sem finnst í mjólki og mjólkurvörum).

Ef læknirinn hefur sagt þér að þú sért með óþol fyrir einhverjum sykrum skaltu hafa samband við hann áður en þú notar þetta lyf.

3. Hvernig nota á Daurismo

Taka á Daurismo einu sinni á dag á u.þ.b. sama tíma dags. Notið lyfið alltaf eins og lækinnirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er ein 100 mg tafla til inntöku með eða án matar.

Verið getur að lækinnirinn minnki skammtinn eða stöðvi meðferðina, annaðhvort tímabundið eða fyrir fullt og allt. Ef þú:

- færð ákveðnar aukaverkanir meðan þú notar Daurismo (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“)
- ert með óeðlilegar niðurstöður úr blóðrannsóknnum (sjá kafla 2 „Varnaðarorð og varúðarreglur“)
- tekur lyf sem hafa áhrif á hvernig Daurismo virkar (sjá kafla 2 „Notkun annarra lyfja samhliða Daurismo“)

Ef þú kastar upp eftir notkun Daurismo

Ef þú kastar upp eftir að þú tekur skammt af Daurismo skaltu ekki taka annan skammt, heldur taka næsta skammt á venjulegum tíma.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur of margar töflur fyrir slysni skaltu láta lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita. Þú gætir þurft á bráðri lækniáðstoð að halda.

Ef gleymist að nota Daurismo

Ef þú gleymir að taka töflu skaltu taka hana um leið og þú manst eftir nema ef meira en 10 klst. eru liðnar frá því að þú áttir að taka skammtinn, en þá skaltu sleppa honum. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Ef hætt er að nota Daurismo

Ekki hætta að nota Daurismo nema lækinnirinn gefi þér fyrirmæli um það.

Það er mikilvægt að nota Daurismo á hverjum degi, eins lengi og lækinnirinn hefur ávísað. Ef þú getur ekki notað lyfið eins og lækinnirinn hefur gefið þér fyrirmæli um eða þér finnst þú ekki þurfa á því að halda lengur, skaltu ræða við lækinn án tafar.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Daurismo getur valdið alvarlegum fæðingargöllum. Það getur einnig leitt til dauða barns fyrir fæðingu eða stuttu eftir fæðingu. Þú mátt ekki verða þunguð meðan þú notar lyfið (sjá kafla 2 „Áður en byrjað er að nota Daurismo“).

Aðrar aukaverkanir þegar Daurismo er notað samhliða cýtarabíni geta meðal annars verið:

Mjög algengar: geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- minnkuð geta blóðs til að flytja súrefni (lág blóðrauðagildi)
- blóðmissir (blæðing)
- hærri líkamshiti en eðlilegt er (hiti)
- þörf fyrir að kasta upp (ógleði)
- lystarleysi (lystarstol)

- verkur í vöðvum (vöðvaverkur)
- þreytutilfinning (þreyta)
- fækkun blóðflagna (blóðflagnafæð)
- lausar eða vatnskenndar hægðir (niðurgangur)
- sýking í lungum sem veldur öndunarerfiðleikum (lungnabólga)
- breytingar á bragðskyni
- þroti á handleggjum og fótleggjum
- erfiðleikar við að losa hægðir (hægðatregða)
- kviðverkur (magaverkur)
- útbrot
- andþrengsli (mæði)
- uppköst
- þyngdartap
- fækkun hvítra blóðfrumna (hvítfrumnafæð)
- fækkun tiltekinnar tegundar hvítra blóðfrumna (daufkyrningar) (daufkyrningafæð)
- liðverkir
- hárlos (hármisssir)

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- breytingar á rafleiðni í hjartanu (hjartalínurit, ECG)
- of hraður, fastur eða óreglulegur hjartsláttur (hjartsláttarónot)
- blóðsýking
- sviði við þvaglát og tíð og mikil þvaglátaþörf (geta verið einkenni þvagfærasýkingar)
- erting í munni

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt því fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Daurismo

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni eða á glasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki skal nota lyfið ef pakkningin er skemmd eða ber þess merki að átt hafi verið við hana.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Daurismo inniheldur

- Virka innihaldsefnið er glasdegib.
Daurismo 25 mg filmuhúðaðar töflur: hver filmuhúðuð tafla inniheldur glasdegib maleat, sem samsvarar 25 mg af glasdegib.
Daurismo 100 mg filmuhúðaðar töflur: hver filmuhúðuð tafla inniheldur glasdegib maleat, sem samsvarar 100 mg glasdegib.

- Önnur innihaldsefni eru:
Töflukjarni: natriumsterkjuglýkólat, örkrystallaður sellulósi, vatnsfrítt kalsíumhýdrógenfosfat og magnesíumsterat. Sjá kafla 2 „Daurismo inniheldur natrium“.
Filmuhúð: laktósa einhýdrat, hýprómellósi, titandíoxíð, makrógól, tríasetín, gult járnnoxíð, og rautt járnnoxíð (100 mg töflur eingöngu). Sjá kafla 2 „Daurismo inniheldur laktósa“.

Lýsing á útliti Daurismo og pakkningastærðir

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Daurismo 25 mg filmuhúðaðar töflur

- Kringlóttar, gular filmuhúðaðar töflur, þrykktar með „Pfizer“ á annarri hlið og „GLS 25“ á hinn hliðinni.
- Fást í þynnum með 10 töflum. Hver pakkning inniheldur 60 töflur í annaðhvort 6 þynnum eða í plastglasi.

Daurismo 100 mg filmuhúðaðar töflur

- Kringlóttar, fölappelsínugular filmuhúðaðar töflur, þrykktar með „Pfizer“ á annarri hlið og „GLS 100“ á hinn hliðinni.
- Fást í þynnum með 10 töflum. Hver pakkning inniheldur 30 töflur í annaðhvort 3 þynnum eða í plastglasi.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Eesti

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

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 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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður MM/ÁÁÁÁ

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.