

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Daurismo 25 mg pilloli miksija b'rita
Daurismo 100 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Daurismo 25 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha glasdegib maleate ekwivalenti għal 25 mg ta' glasdegib.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 1.3 mg ta' lactose monohydrate.

Daurismo 100 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha glasdegib maleate ekwivalenti għal 100 mg ta' glasdegib.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 5 mg ta' lactose monohydrate.

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Daurismo 25 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita tonda ta' 7 mm, ta' lewn isfar, imnaqqxa b'"Pfizer" fuq naha waħda u "GLS 25" fuq in-naħa l-oħra.

Daurismo 100 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita tonda ta' 11-il mm, ta' lewn oranġjo ċar, imnaqqxa b'"Pfizer" fuq naha waħda u "GLS 100" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Daurismo huwa indikat, flimkien ma' cytarabine ta' doża baxxa, għall-kura ta' lewkimja majelojde akuta (AML, *acute myeloid leukaemia*) *de novo* jew sekondarja ddijanostikata għall-ewwel darba f'pazjenti adulti li mhumiex kandidati għal kimoterapija tal-induzzjoni standard.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Daurismo għandu jinghata b'riċetta biss minn, jew taħt is-superviżjoni ta', tabib b'esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer.

Požoloġija

Id-doża rakkomandata hija ta' 100 mg ta' glasdegib darba kuljum flimkien ma' cytarabine ta' doża baxxa (ara sezzjoni 5.1). Glasdegib għandu jitkompla sakemm il-pazjent ikun qed jibbenefika b'mod kliniku minnu.

Doži ta' glasdegib li jittiehdu tard jew li jinqabzu

Jekk doża titneħħa fir-rimettar, m'għandhiex tingħata doża ta' sostituzzjoni; il-pazjenti għandhom jistennu sad-doża skedata li jmiss. Jekk doża tinqabeż jew ma tittehidx fil-ħin tas-soltu, għandha tittiehed malli l-pazjent jiftakar sakemm ma għaddewx aktar minn 10 sigħat mill-ħin skedat tad-doża, f'dak il-każ il-pazjent m'għandux jiehu d-doża li nqabżet. Il-pazjenti m'għandhomx jiehdu 2 doži biex ipattu għal doża li jkunu nsew jiehdu.

Modifikazzjonijiet fid-doża

Jistgħu jkunu meħtieġa modifikazzjonijiet fid-doża bbażati fuq is-sigurtà u t-tollerabilità individwali. Jekk ikun meħtieġ tnaqqis fid-doża, id-doża ta' glasdegib għandha titnaqqas għal 50 mg li tittiehed mill-ħalq darba kuljum.

Linji gwida dwar il-modifikazzjoni tad-doża u l-immaniġġjar għal reazzjonijiet avversi speċifiċi huma pprovduti f'Tabelli 1, 2, 3 u 4.

L-ebda aġġustament fid-doża tal-bidu mhu meħtieġ abbażi tal-età, ir-razza, is-sess jew il-piż tal-pazjent (ara sezzjoni 5.2).

Evalwazzjoni tal-valuri tal-laboratorju u ta' anormalitajiet tal-QT qabel il-bidu tat-trattament

L-għadd shih tad-demem, l-elettroliti, u l-funzjoni tal-fwied u tal-kliwi għandhom jiġu evalwati qabel ma jinbeda t-trattament u mill-inqas darba fil-ġimgħa għall-ewwel xahar (ara sezzjoni 4.4). Il-livelli ta' kinase tal-kreatinina (CK, *creatinine kinase*) fis-serum għandhom jinkisbu qabel ma tinbeda t-terapija u wara, kif ikun indikat klinikament (eż. jekk jiġu rrapportati sinjali u sintomi tal-muskoli, ara sezzjoni 4.4). L-elettrokardjogrammi (ECGs) għandhom jiġu mmonitorjati qabel ma jinbeda t-trattament, madwar ġimgħa wara li jinbeda, u mbagħad darba fix-xahar għax-xahrejn ta' wara biex jevalwa hemmx QT ikkoreġuta għat-titwil tar-rata tat-taħbit tal-qalb (QTc) (ara sezzjoni 4.4).

Tabella 1. Modifikazzjoni fid-doża u mmaniġġjar għal reazzjonijiet avversi – titwil fl-intervall tal-QT

(QT ikkoreġuta għat-titwil fl-intervall f'mill-inqas 2 elettrokardjogrammi (ECGs) separati)

Reazzjoni avversa: Titwil fl-QT tal-ECG	Modifikazzjoni fid-doża u rakkomandazzjonijiet għall-immaniġġjar
Intervall tal-QT ikkoreġut 480 msek sa 500 msek	Evalwa l-livelli tal-elettroliti u židhom skont kif indikat klinikament. Irrevedi u aġġusta l-prodotti mediċinali li jintużaw fl-istess ħin li jkun magħruf li għandhom effetti ta' titwil tal-QT (ara sezzjoni 4.5). Immonitorja l-ECGs mill-inqas kull ġimgħa għall-ġimagħtejn ta' wara li jkun tregġa' lura t-titwil tal-QT għal 480 msek jew inqas.
Intervall tal-QT ikkoreġut ikbar minn 500 msek	Evalwa l-livelli tal-elettroliti u židhom skont kif indikat klinikament. Irrevedi u aġġusta l-prodotti mediċinali li jintużaw fl-istess ħin li jkun magħruf li għandhom effetti ta' titwil tal-QT (ara sezzjoni 4.5). Waqqaf Daurismo. Kompli l-ġħoti ta' Daurismo f' doża mnaqqsa ta' 50 mg darba kuljum meta l-intervall tal-QT ikkoreġut jerga' lura għal 30 msek differenza mil-linja bażi jew għal 480 msek jew inqas. Immonitorja l-ECGs mill-inqas kull ġimgħa, għall-ġimagħtejn ta' wara li jkun tregġa' lura t-titwil tal-QT. Ikkunsidra li terġa' żżid id-doża ta' Daurismo għal 100 mg kuljum jekk tkun giet identifikata etjoloġija alternattiva għat-titwil tal-QT.
Titwil fl-intervall tal-QT ikkoreġut u aritmija ta' periklu għall-ħajja	Waqqaf Daurismo għalkollox.

Tabella 2: Modifikazzjoni fid-doża u mmaniġġjar ta' elevazzjonijiet ta' CK u ta' avvenimenti avversi relatati mal-muskoli

Reazzjoni avversa: Severità tal-elevazzjoni ta' CK	Modifikazzjoni fid-doża u rakkomandazzjonijiet għall-immaniġġjar
Grad 1 [elevazzjoni ta' CK > ULN - 2.5 x ULN]	Kompli Daurismo bl-istess doża u mmonitorja l-livelli ta' CK kull ġimgħa sakemm jergħu jiġu lura għal-linja bażi mbagħad kull xahar minn hemm 'il quddiem. Immonitorja s-sintomi tal-muskoli għal xi tibdil sakemm jergħu lura għal-linja bażi. Iċċekkja l-funzjoni tal-kliwi (kreatinina fis-serum) regolarment u kun żgur li l-pazjent ikun idratat kif xieraq.
Grad 2 mingħajr indeboliment tal-kliwi (Kr fis-serum ≤ ULN) [elevazzjoni ta' CK > 2.5 x ULN - 5 x ULN]	Waqqaf Daurismo u mmonitorja l-livelli ta' CK kull ġimgħa sakemm jergħu lura għal-linja bażi. Immonitorja s-sintomi tal-muskoli għal xi tibdil sakemm jergħu lura għal-linja bażi. Wara li jkunu regħu lura għan-normal, kompli Daurismo fl-istess livell tad-doża u minn hemm 'il quddiem kejjel is-CK kull xahar. Iċċekkja l-funzjoni tal-kliwi (kreatinina fis-serum) regolarment u kun żgur li l-

Reazzjoni avversa: Severità tal-elevazzjoni ta' CK	Modifikazzjoni fid-doża u rakkomandazzjonijiet għall-immaniġġjar
	pazjent ikun idratat kif xieraq. Jekk is-sintomi jergħu jfegħu, waqqaf Daurismo sakemm jgħaddu u tintlaħaq il-linja bażi. Ergħa' introduci Daurismo f'doża ta' 50 mg kuljum u segwi l-istess rakkomandazzjonijiet għall-monitoraġġ. Jekk is-sintomi jippersistu, ikkunsidra t-twaqqif ta' Daurismo.
Grad 3 jew 4 mingħajr indeboliment tal-kliwi (Kr fis-serum $\leq$ ULN) [Grad 3 (elevazzjoni ta' CK $> 5 \times$ ULN - $10 \times$ ULN)] [Grad 4 (elevazzjoni ta' CK $> 10 \times$ ULN)]	Waqqaf Daurismo u mmonitorja l-livelli ta' CK kull ġimgħa sakemm jergħu jiġu lura għal-linja bażi. Immonitorja s-sintomi tal-muskoli għal xi tibdil sakemm jergħu lura għal-linja bażi. Iċċekkja l-funzjoni tal-kliwi (kreatinina fis-serum) regolarment u kun żgur li l-pazjent ikun idratat kif xieraq. Jekk il-funzjoni tal-kliwi mhijiex indebolita u CK terġa' lura għal-linja bażi, ikkunsidra t-tkomplija ta' Daurismo f'doża ta' 50 mg kuljum. Il-livelli ta' CK għandhom jitkejlu kull ġimgħa għal xahrejn wara l-ghoti mill-ġdid ta' Daurismo u kull xahar minn hemm 'il quddiem,
Grad 2, 3 jew 4 b' indeboliment tal-kliwi (Kr fis-serum $>$ ULN skont CTCAE 4.0)	Jekk il-funzjoni tal-kliwi hi indebolita, waqqaf Daurismo u aċċerta li l-pazjent hu idratat kif xieraq u evalwa kawżi sekondarji oħra għall-indeboliment tal-kliwi. Immonitorja l-livelli ta' CK u ta' kreatinina fis-serum kull ġimgħa sakemm jergħu jiġu lura għal-linja bażi. Immonitorja s-sintomi tal-muskoli għal xi tibdil sakemm jergħu lura għal-linja bażi. Jekk il-livelli ta' CK u ta' kreatinina fis-serum jergħu lura għal-linja bażi, ikkunsidra t-tkomplija ta' Daurismo f'doża ta' 50 mg kuljum u kejjel il-livelli ta' CK kull ġimgħa għal xahrejn u kull xahar minn dakinhar 'il quddiem; inkella waqqaf il-kura għalkollox.

Taqsiriet: CK=kreatinina kinażi; Cr=kreatinina; ULN: limitu ta' fuq tan-normal; CTCAE: Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għal Avvenimenti Avversi (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Tabella 3. Modifikazzjoni fid-doża u mmaniġġjar għal reazzjonijiet avversi – Tossiċità ematoloġika

Reazzjoni avversa: Tossiċità ematoloġika	Modifikazzjoni fid-doża u rakkomandazzjonijiet għall-immaniġġjar
Plejlits inqas minn $10 \times 10^9/L$ għal aktar minn 42 ġurnata fl-assenza ta' mard	Waqqaf Daurismo u cytarabine ta' doża baxxa għalkollox.
Għadd ta' newtrofili inqas minn $0.5 \times 10^9/L$ għal aktar minn 42 ġurnata fl-assenza ta' mard	Waqqaf Daurismo u cytarabine ta' doża baxxa għalkollox.

Tabella 4. Modifikazzjoni fid-doża u mmanigġjar għal reazzjonijiet avversi – Tossicità mhux ematoloġika

Reazzjoni avversa: Tossicità mhux ematoloġika	Modifikazzjoni fid-doża u rakkomandazzjonijiet għall-immanigġjar
	Jekk ir-reazzjoni avversa hi attribwita għal cytarabine ta' doża baxxa u mhux għal Daurismo, cytarabine ta' doża baxxa jista' jiġi mmodifikat filwaqt li l-ġhoti tad-dożaġġ ta' Daurismo għandu jkompli.
Grad 3*	Waqqaf Daurismo u/jew cytarabine ta' doża baxxa sakemm is-sintomi jmorru għall-aħjar u jaslu għal Grad ≤ 1 jew jergġhu lura għal-linja bażi. Kompli l-ġhoti ta' Daurismo fl-istess livell tad-doża, jew f' doża mnaqqsa ta' 50 mg. Kompli l-ġhoti ta' cytarabine ta' doża baxxa fl-istess livell tad-doża, jew f' doża mnaqqsa ta' 15 mg jew 10 mg. Jekk terġa' ssehh tossicità, waqqaf Daurismo u/jew cytarabine ta' doża baxxa.[†]
Grad 4*	Waqqaf Daurismo sakemm is-sintomi jmorru għall-aħjar u jaslu għal Grad ≤ 1 jew jergġhu lura għal-linja bażi. Mal-irkupru, erga' kompli l-ġhoti ta' Daurismo f' doża ta' 50 mg jew waqqaf il-kura skont id-diskrezzjoni ta' min jagħti r-riċetta.

* Klassifikazzjoni skont CTCAE 4.0: Grad 1 huwa ħafif, Grad 2 huwa moderat, Grad 3 huwa sever, Grad 4 huwa ta' periklu għall-ħajja.

[†] Jekk tittiehed deċiżjoni li jitwaqqaf għalkollox cytarabine ta' doża baxxa, Daurismo għandu jitwaqqaf ukoll, sakemm il-pazjent ma jkunx qed jibbenefika b'mod kliniku u jkun qed jittollera l-kura b'Daurismo. Taqsiriet: CTCAE=Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Modifikazzjoni fid-doża għall-użu fl-istess hin ma' indutturi moderati ta' CYP3A4

L-użu fl-istess hin ta' Daurismo flimkien ma' indutturi moderati ta' CYP3A4 għandu jiġi evitat. Jekk l-użu fl-istess hin ta' indutturi moderati ta' CYP3A4 ma jistax jiġi evitat, id-doża ta' Daurismo għandha tiżdied skont it-tolleranza muriġa f'Tabella 5. Wara li jkun twaqqaf l-induttur moderat ta' CYP3A4 għal 7 ijiem, għandha terġa' tinbeda d-doża ta' Daurismo li tkun ittiegħdet qabel ma nbeda l-induttur moderat ta' CYP3A4 (ara sezzjoni 4.5).

Tabella 5. Rakkomandazzjonijiet dwar modifikazzjonijiet fid-doża għal Daurismo bl-użu fl-istess hin ta' indutturi moderati ta' CYP3A4

Doża attwali	Doża aġġustata
100 mg mill-ħalq darba kuljum	200 mg mill-ħalq darba kuljum
50 mg mill-ħalq darba kuljum	100 mg mill-ħalq darba kuljum

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustamenti fid-doża mhuma rakkomandati f'pazjenti b'indeboliment ħafif, moderat jew sever tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

L-ebda aġġustamenti fid-doża mhuma rakkomandati għal pazjenti b'indeboliment ħafif, moderat jew sever tal-kliwi. M'hemm l-ebda *data* disponibbli f'pazjenti li jehtiegu emodjalisi (ara sezzjoni 5.2).

Anzjani (≥ 65 sena)

L-ebda aġġustament fid-doża mhu mehtieġ f'pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Daurismo fil-popolazzjoni pedjatrika (età ta' < 18-il sena) ma ġewx determinati s'issa. Daurismo m'għandux jintuża fil-popolazzjoni pedjatrika għaliex mhu mistenni l-ebda benefiċċju terapewtiku sinifikanti meta mqabbel ma' kuri eżistenti għall-pazjenti pedjatriki (ara sezzjoni 5.1).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Daurismo hu għall-użu orali. Jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajr ikel.

Il-pazjenti għandhom ikunu mhegġa sabiex jiehdu d-doża bejn wiehded u ieħor fl-istess hin kuljum.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawżjonijiet għall-użu

Tossiċità embriju-fetali

Abbażi tal-mekkanizmu ta' azzjoni u s-sejbiet minn studji ta' tossiċità fl-iżvilupp embriju-fetali, Daurismo jista' jikkawża mewt embriju-fetali jew difetti severi tat-twelid jekk jingħata lil mara tqila. Nisa tqal għandhom jiġu mgħarrfa bir-riskju potenzjali għall-fetu (ara sezzjoni 4.6).

Daurismo m'għandux jintuża waqt it-tqala u fin-nisa li jistgħu jgħorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċettivi. Għandu jiġi vverifikat l-istatus ta' tqala ta' pazjenti nisa li jistgħu jgħorġu tqal qabel ma tinbeda l-kura b'Daurismo. Nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċettiv effettiv dejjem waqt il-kura b'Daurismo u għal mill-inqas 30 ġurnata wara l-aħħar doża (ara sezzjoni 4.6).

Irgiel

Glasdegib jista' jkun preżenti fis-semen. Pazjenti rġiel li għandhom siehba għandhom jiġu mgħarrfa bir-riskju potenzjali ta' esponiment permezz tas-semen u għandhom jingħataw il-parir biex jużaw kontraċettiv effettiv dejjem, inkluż kondom (b'spermicida, jekk disponibbli), anke wara vasektomija, biex jevitaw li jesponu s-siehba tqila jew mara b'potenzjal li toħroġ tqila matul il-kura b'Daurismo u għal mill-inqas 30 ġurnata wara l-aħħar doża (ara sezzjoni 4.6).

Jekk pazjenta mara jew siehba ta' pazjent raġel toħroġ tqila, jew tissuspetta li hi tqila matul il-kura b'Daurismo jew matul it-30 ġurnata ta' wara l-aħħar doża, għandhom jinfurmaw lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tagħhom minnufih (ara sezzjoni 4.6).

Abbażi ta' sejbiet mhux kliniċi dwar is-sigurtà, glasdegib għandu l-potenzjal li jindeboli l-funzjoni riproduttiva fl-irġiel. L-irġiel għandhom jiehdu parir dwar il-preservazzjoni effettiva tal-fertilità qabel ma jibdew il-kura b'Daurismo (ara sezzjoni 4.6).

Titwil fl-intervall tal-QT

Fi studju fejn l-individwi ntgħażlu b'mod każwali (Studju 1) f'pazjenti b'AML u MDS ta' riskju għoli (sindrome majelodisplastiku) li ġew ikkurati b'Daurismo flimkien ma' cytarabine ta' doża baxxa kontra cytarabine ta' doża baxxa wahdu, ġie rrapportat titwil tal-QT tal-ECG ta' Grad 3/4 fi 3.5% tal-pazjenti kkurati b'Daurismo flimkien ma' cytarabine ta' doża baxxa meta mqabbel ma' 2.4% tal-pazjenti kkurati b'cytarabine ta' doża baxxa biss.

L-elettroliti għandhom jiġu evalwati qabel ma jinbeda Daurismo, mill-inqas darba fil-ġimgħa għall-ewwel xahar, imbagħad darba fix-xahar għat-tul ta' żmien tat-terapija. Anormalitajiet tal-elettroliti għandhom jiġu kkoreġuti.

Prodotti mediċinali li jintużaw fl-istess hin għandhom jiġu evalwati. Għandhom jiġu kkunsidrati alternattivi għal prodotti mediċinali b'effetti magħrufa ta' titwil tal-QT u/jew potenzjal ta' inibitur qawwi ta' CYP3A4.

L-ECGs għandhom jiġu mmonitorjati qabel ma jinbeda Daurismo, madwar ġimgħa wara li jinbeda, u mbagħad darba fix-xahar għax-xahrejn ta' wara biex jiġi evalwat it-titwil tal-QTc. F'pazjenti b'sindrome kongenitali ta' QT twil, b'insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, b'anormalitajiet tal-elettroliti, jew dawki li qed jiehdu prodotti mediċinali b'effetti magħrufin ta' titwil tal-QT, hu rakkomandat li jsir monitoraġġ aktar frekwenti bl-ECG. L-ECG għandu jerga' jsir jekk ikun anormali. L-anormalitajiet għandhom jiġu mmaniġġjati fil-pront, u għandhom jiġu kkunsidrati modifikazzjonijiet fid-doża (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

Monitoraġġ tal-għadd ta' ċelluli tad-demem u tal-funzjoni tal-fwied

L-għadd ta' ċelluli tad-demem u l-funzjoni tal-fwied kompleti għandhom jiġu vvalutati qabel il-bidu tat-terapija u mill-inqas darba fil-ġimgħa għall-ewwel xahar. Wara, il-funzjoni tal-fwied u l-għadd ta' ċelluli tad-demem għandhom jiġu mmonitorjati kif huwa indikat klinikament iżda mill-inqas darba fix-xahar. Fil-każ ta' tossiċità tal-fwied jew ematoloġika, jistgħu jkunu meħtieġa modifikazzjonijiet fid-doża (ara sezzjoni 4.2).

Avvenimenti avversi relatati mal-muskoli

Fi Studju 1, ġew osservati spażmi fil-muskoli fi 22.6% tal-pazjenti kkurati b'Daurismo flimkien ma' cytarabine ta' doża baxxa meta mqabbla ma' 4.8% tal-pazjenti kkurati b'cytarabine ta' doża baxxa biss.

Il-pazjenti kollha li se jibdew terapija b'Daurismo jridu jiġu infurmati bir-riskju ta' avvenimenti avversi relatati mal-muskoli. Għandhom jingħataw l-istruzzjonijiet biex jirrappurtaw minnufih kwalunkwe uġiġ, sensittività jew dgħufija fil-muskoli li ssehh matul il-kura b'Daurismo jew jekk is-sintomi jibqgħu jippersistu wara li titwaqqaf il-kura.

Għandhom jittiehdu l-livelli ta' CK fis-serum qabel ma jinbeda Daurismo u minn dakinhar 'il quddiem skont kif ikun indikat klinikament (eż. jekk jiġu rrapportati sinjali u sintomi tal-muskoli). Hu rakkomandat l-immaniġġjar ta' elevazzjoni tas-CK ta' grad għoli skont l-istandards attwali tal-prattika medika u skont linji gwida xierqa għall-kura. Ir-rakkomandazzjonijiet dwar modifikazzjonijiet fid-doża jew l-immaniġġjar għandhom jiġu segwiti (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-kliewi

Pazjenti li diġà jkollhom indeboliment tal-kliewi jew fatturi ta' riskju għal funzjoni hażina tal-kliewi għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib. Il-funzjoni tal-kliewi għandha tiġi evalwata qabel ma tinbeda t-terapija u mill-inqas darba fil-ġimgħa għall-ewwel xahar tat-terapija b'Daurismo. L-elettroliti u l-funzjoni tal-kliewi għandhom jiġu mmonitorjati darba fix-xahar matul it-terapija (ara sezzjoni 4.2).

Eċċipjenti

Intolleranza għal-lactose

Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

Kontenut tas-sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Effetti ta' prodotti mediċinali ohrajn fuq il-farmakokinetika ta' glasdegib

CYP3A4 *in vitro* huwa responsabbli għall-maġġoranza tat-tnaqqis ta' glasdegib u kkontribwixxa għall-formazzjoni ta' metaboliti ta' ossidazzjoni minuri ohra, fejn CYP2C8 u UGT1A9 kellhom rwol iżgħar fil-metaboliżmu ta' glasdegib.

Sustanzi li jistgħu jżidu l-konċentrazzjoni ta' glasdegib fil-plażma

Inibituri ta' CYP3A4

Ketoconazole, inibitur qawwi ta' CYP3A4, f'doża ta' 400 mg darba kuljum għal 7 ijiem, żied il-medja tal-erja taħt il-kurva (AUC_{inf} , *area under the curve*) bi 2.4 darbiet u l-konċentrazzjoni massima fil-plażma (C_{max} *maximum plasma concentration*) b'40% ta' doża orali waħda ta' glasdegib ta' 200 mg f'individwi f'saħħithom. Għandha tiġi eżerċitata l-kawtela meta jingħata fl-istess hin ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 (eż. boceprevir, cobicistat, conivaptan, itraconazole, ketoconazole, posaconazole, telaprevir, troleandomycin, voriconazole, ritonavir, grapefruit jew meraq tal-grapefruit) hekk kif tista' ssehh żieda fil-konċentrazzjoni ta' glasdegib fil-plażma. Huwa rrakkomandat, jekk ikun possibbli, prodott mediċinali alternattiv li jingħata fl-istess hin li ma jkollux potenzjal, jew ikollu potenzjal baxx, ta' inibizzjoni ta' CYP3A4 (ara sezzjoni 4.4).

Prodotti mediċinali li jibdli l-pH gastriku

L-ghoti ta' doża waħda ta' glasdegib ta' 100 mg f'kundizzjonijiet ta' sawm flimkien ma' doži multipli ta' inibitur tal-pompa tal-protons (PPI, *proton-pump inhibitor*), rabeprazole, ma rriżulta fl-ebda bidla fil-proporzjon ta' esponiment ta' glasdegib fil-plażma (proporzjon AUC_{inf} : 100.6%). L-ghoti ta' glasdegib fl-istess hin ma' sustanzi li jnaqqsu l-aċidu (inklużi PPIs, antagonisti tar-riċetturi ta' H_2 , u antaċidi li jaġixxu lokalment) huwa permess.

Sustanzi li jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjoni ta' glasdegib fil-plażma

Indutturi ta' CYP3A4

Rifampicin, induttur qawwi ta' CYP3A4, mogħti f'doża ta' 600 mg darba kuljum għal 11-il ġurnata, naqqas il-medja tal- AUC_{inf} b'70% u s- C_{max} b'35% ta' doża waħda ta' glasdegib ta' 100 mg f'individwi f'saħħithom. L-użu fl-istess hin ta' indutturi qawwija ta' CYP3A4 (eż. rifampicin, carbamazepine, enzalutamide, mitotane, phenytoin u St. John's Wort) għandu jiġi evitat, għaliex dan aktarx inaqqas il-konċentrazzjoni ta' glasdegib fil-plażma.

Simulazzjonijiet bl-użu ta' mmudellar farmakokinetiku bbażat fuq il-fizjoloġija ssuġġerew li l-ghoti flimkien ta' efavirenz (induttur moderat ta' CYP3A4) flimkien ma' glasdegib naqqas l- AUC_{inf} ta' glasdegib b'55% u s- C_{max} b'25%. L-użu fl-istess hin ta' indutturi moderati ta' CYP3A4 (eż. bosentan, efavirenz, etravirine, modafinil, nafcillin) għandu jiġi evitat għaliex jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' glasdegib fil-plażma wkoll (ara sezzjoni 4.4). Jekk l-użu fl-istess hin ta' indutturi moderati ta' CYP3A4 ma jistax jiġi evitat, id-doża ta' Daurismo għandha tiżdied (ara sezzjoni 4.2).

L-effett ta' glasdegib fuq il-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali ohrajn

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

Prodotti mediċinali magħrufin li jtaqlu l-intervall tal-QT

Glasdegib jista' jtaqlu l-intervall tal-QT. Għalhekk, l-użu fl-istess hin ta' glasdegib flimkien ma' prodotti mediċinali li jkun magħruf li jtaqlu l-intervall tal-QT jew jinduċu Torsades de Pointes (bħal amiodarone, disopyramide, dofetilide, ibutilide, sotalol, quinidine, droperidol, haloperidol, methadone, moxifloxacin, pimozide) għandu jiġi kkunsidrat bir-reqqa (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

Trasportaturi tal-medicina

Studji *in vitro* jindikaw li glasdegib jista' jkun li għandu l-potenzjal biex jinibixxi t-trasport medjat mill-P-glycoprotein (P-gp, passaġġ gastro-intestinali [GI]) u l-proteina ta' reżistenza tal-kanċer tas-sider (BCRP, *breast cancer resistance protein*) f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti. Għalhekk, substrati b'indici terapewtiku dejjaq ta' P-gp (eż. digoxin) jew BCRP għandhom jintużaw b'kawtela flimkien ma' glasdegib.

Studji in vitro dwar l-inibizzjoni tat-trasportatur

Studji *in vitro* indikaw li glasdegib jista' jkun li għandu l-potenzjal biex jinibixxi (MATE)1 u MATE2K f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Jekk Daurismo jintuża f'nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jevitaw li joħorġu tqal. Għandu jiġi vverifikat l-istatus ta' tqala ta' pazjenti nisa li jistgħu joħorġu tqal qabel ma tinbeda l-kura. Jekk il-pazjenta toħroġ tqila waqt li tkun qed tiegħu Daurismo, il-pazjenta għandha tiġi mwissija bil-periklu potenzjali lill-fetu.

Abbażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu, u sejbiet minn studji dwar tossiċità fl-iżvilupp embriju-fetali fl-annimali, Daurismo jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil mara tqila. Nisa li jistgħu joħorġu tqal li qed jirċievu dan il-prodott mediċinali dejjem għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt il-kura b'Daurismo u għal mill-inqas 30 ġurnata wara l-aħħar doża. Jekk pazjenta mara toħroġ tqila, jew tissuspetta li hi tqila, matul il-kura b'Daurismo jew matul it-30 ġurnata ta' wara l-aħħar doża, għandha tgħarraf lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tagħha minnufih (ara sezzjoni 4.4).

Irgiel

Glasdegib jista' jkun preżenti fis-semen. Pazjenti rġiel m'għandhomx jagħtu donazzjoni ta' semen matul il-kura b'Daurismo u għal mill-inqas 30 ġurnata wara l-aħħar doża. Pazjenti rġiel li għandhom siehba għandhom jiġu mgħarrfa bir-riskju potenzjali ta' esponiment permezz tas-semen u għandhom jingħataw il-parir biex jużaw kontraċettiv effettiv dejjem, inkluż kondom (b'spermiċida, jekk disponibbli), anke wara vasektomija, biex jevitaw li jesponu s-siehba tqila jew mara b'potenzjal li toħroġ tqila matul il-kura b'Daurismo u għal mill-inqas 30 ġurnata wara l-aħħar doża. Pazjenti rġiel għandhom jinfurmaw lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tagħhom minnufih jekk is-siehba tagħhom toħroġ tqila matul il-kura b'Daurismo jew matul it-30 ġurnata ta' wara l-aħħar doża (ara sezzjoni 4.4).

Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' Daurismo f'nisa tqal. Abbażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu, u sejbiet minn studji dwar tossiċità fl-iżvilupp embriju-fetali fl-annimali, glasdegib jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil mara tqila (ara sezzjoni 5.3). Daurismo m'għandux jintuża waqt it-tqala u fin-nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċettivi (ara sezzjoni 4.4).

Treddigh

Ma saru l-ebda studji fil-bniedem biex jiġi evalwat l-effett ta' glasdegib fuq il-produzzjoni tal-halib, il-preżenza tiegħu fil-halib tas-sider, jew l-effetti fuq it-tarbija li qed tiġi mreddgħa. Mhux magħruf jekk glasdegib u l-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-halib tas-sider tal-bniedem. Minhabba l-potenzjal għal reazzjonijiet avversi serji minn glasdegib fi tfal li jiġu mreddgħa, it-treddigh mhuwiex rakkomandat waqt il-kura b'Daurismo u għal mill-inqas ġimgħa wara l-aħħar doża (ara sezzjoni 5.3).

Fertilità

Abbażi ta' sejbiet mhux kliniċi dwar is-sigurtà, glasdegib għandu potenzjal li jindebbolixxi l-funzjoni riproduttiva fl-irġiel. L-irġiel għandhom ifittxu parir dwar il-preservazzjoni effettiva tal-fertilità qabel ma jibdew il-kura b'Daurismo. Abbażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu, Daurismo jista' jindebolixxi l-fertilità femminili (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Daurismo għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, il-pazjenti li qed jesperjenzaw għeja jew sintomi oħrajn (eż. bugħawwieġ fil-muskoli, uġiġħ, nawsja) li jaffettwaw l-abilità li jirreaġixxu b'mod normali waqt li qed jiehdu Daurismo għandhom jeżerċitaw kawtela meta jsuqu jew iħaddmu l-magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil globali tas-sigurtà ta' Daurismo huwa bbażat fuq *data* minn studji kliniċi, inkluż Studju 1 f'84 pazjent b'AML (N=75) u MDS ta' riskju għoli (N=9). L-esponiment medjan għal Daurismo fis-sett tad-*data* kien 75.5 ijiem.

L-aktar reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati b'mod frekwenti ($\geq 20\%$) f'pazjenti li kienu qed jirċievu Daurismo kienu anemija (45.2%), emorraġiji (45.2%), newtopenija bid-deni (35.7%), nawsja (35.7%), tnaqqis fl-aptit (33.3%), għeja (30.9%), spażmi fil-muskoli (30.9%), tromboċitopenija (30.9%), deni (29.7%), dijarea (28.5%), pnemonja (28.5%), tibdil fis-sens tat-togħma (26.1%), edema periferali (26.1%), stitikezza (25%), uġiġħ addominali (25%), raxx (25%), dispnea (25%), rimettar (21.4%) u tnaqqis fil-piż (20.2%).

L-aktar reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati b'mod frekwenti li wasslu għal tnaqqis fid-doża f'pazjenti li kienu qed jirċievu Daurismo kienu l-ispażmi fil-muskoli (4.7%), l-għeja (3.5%), newtopenija bid-deni (3.5%), anemija (2.3%), tromboċitopenija (2.3%), u t-titwil tal-QT fl-elettrokardjogram (2.3%). L-aktar reazzjoni avversa li ġiet irrappurtata b'mod frekwenti li wasslet għat-twaqqif permanenti f'pazjenti li kienu qed jirċievu Daurismo kienu pnemonja (5.9%), newtopenija bid-deni (3.5%) u nawsja (2.3%).

Tabella b'lista ta' reazzjonijiet avversi

Tabella 6 tippreżenta r-reazzjonijiet avversi rrappurtati b'Daurismo. Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-kategorija tal-frekwenza. Il-kategoriji ta' frekwenza huma definiti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$) u komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont il-frekwenza tagħhom fil-grad kollha, bl-aktar frekwenti jitniżżlu l-ewwel.

Tabella 6: Reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati fl-istudji kliniċi

Sistema tal-klassifika tal-organi	Terminu ppreferut	Il-grad kollha		
		Frekwenza	Il-grad kollha (%)	Grad ≥ 3 (%)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Pnewmonja	Komuni ħafna	28.5	23.8
	Sepsi	Komuni	5.9	5.9
	Infezzjoni fl-apparat tal-awrina	Komuni	5.9	1.1
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Anemija	Komuni ħafna	45.2	41.6
	Newtopenija bid-deni	Komuni ħafna	35.7	35.7
	Tromboċitopenija	Komuni ħafna	30.9	30.9
	Newtopenija	Komuni ħafna	15.4	11.9
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Tnaqqis fl-aptit	Komuni ħafna	33.3	3.5
Disturbi fis-sistema nervuża	Tibdil fis-sens tat-togħma ^a	Komuni ħafna	26.1	0
Disturbi fil-qalb	Titwil tal-QT fl-elettrokardjogram ^b	Komuni	8.3	3.5
	Fibrillazzjoni atrijsjali	Komuni	7.1	2.3
Disturbi vaskulari	Emorraġiji ^c	Komuni ħafna	45.2	11.9
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Qtuġh ta' nifs	Komuni ħafna	25	7.1
Disturbi gastro-intestinali	Nawsja	Komuni ħafna	35.7	2.3
	Dijarea	Komuni ħafna	28.5	4.7
	Stitikezza	Komuni ħafna	25	1.1
	Uġiġh addominali ^d	Komuni ħafna	25	0
	Rimettar	Komuni ħafna	21.4	2.3
	Stomatite	Komuni	4.7	0
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Raxx ^e	Komuni ħafna	25	2.3
	Alopeċja	Komuni ħafna	10.7	0
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Spazmi fil-muskoli ^f	Komuni ħafna	30.9	5.9
	Artralġja	Komuni ħafna	11.9	0
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Gheja	Komuni ħafna	30.9	14.2
	Tnaqqis fil-piż	Komuni ħafna	20.2	2.3
	Deni	Komuni ħafna	29.7	2.3
	Edema periferali	Komuni ħafna	26.1	0
Investigazzjonijiet	Tnaqqis fl-ġhadd tal-plejtlits	Komuni ħafna	16.6	16.6
	Tnaqqis fl-ġhadd ta' ċelluli tad-demem bojod	Komuni ħafna	15.4	13
	Tnaqqis fl-ġhadd tan-newtrofili	Komuni ħafna	13	13

^a. Tibdil fis-sens tat-togħma tinkludi t-termini ppreferuti li ġejjin: tibdil fis-sens tat-togħma, telf tas-sens tat-togħma.

^b. Titwil tal-QT fl-elettrokardjogram jinkludi t-termini ppreferuti li ġejjin: titwil tal-QT fl-elettrokardjogram, takikardija ventrikulari.

^c. Emorraġiji jinkludu t-termini preferuti li ġejjin: tbengil, epistassi, kontużjoni, ematoma, emorraġija intrakranjali, purpura, emorraġija mir-rektum, emorraġija anali, ekkimozi, emorraġija gastro-intestinali, ħruġ ta' demm fil-ħanek, ematurja, emorraġija, emorraġija tal-ħalq, emorraġija ċerebrali, emorraġija konguntivali, kontużjoni fl-ġhajnejn, emorraġija fl-ġhajnejn, emorraġija gastrika, ematemesi, emoptiżi, emorraġija tal-murliti, ematoma fis-sit tal-impjant, tbengil fis-sit tal-injezzjoni, ematoma retroperitoneali, emorraġija subaraknojde, purpura tromboċitopenika trombotika, emorraġija trakeali, emorraġija uretrali.

^d. Uġiġh addominali jinkludi t-termini ppreferuti li ġejjin: uġiġh addominali, uġiġh fin-naħa ta' fuq tal-addome, uġiġh fin-naħa ta' isfel tal-addome.

^e. Raxx jinkludi t-termini ppreferuti li ġejjin: eritema, prurite, raxx, raxx makulari, raxx makulopapulari, raxx pruritu.

^f. Spażmi fil-muskoli jinkludu t-termini ppreferuti li ġejjin: kontrazzjonijiet involontarji tal-muskoli, spażmi fil-muskoli, ebusija fil-muskoli, uġiġh muskuloskeletal, majalgja.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Spażmi fil-muskoli

Fi Studju 1, l-ispażmi fil-muskoli (ta' kull grad) ġew irrappurtati fi 22.6% tal-pazjenti fil-parti tal-istudju b'Daurismo flimkien ma' doża baxxa ta' cytarabine meta mqabbla ma' 4.8% fil-parti tal-istudju b'doża baxxa ta' cytarabine biss. Ġew irrappurtati spażmi fil-muskoli ta' gradi 3 u 4 f' 5.9% tal-pazjenti fil-parti tal-istudju ta' Daurismo flimkien ma' doża baxxa ta' cytarabine meta mqabbla ma' ebda pazjent fil-parti tal-istudju b'doża baxxa ta' cytarabine biss.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda antidotu speċifiku għal Daurismo. L-immaniġġjar ta' doża eċċessiva ta' Daurismo għandu jikkonsisti f'kura sintomatika u monitoraġġ bl-ECG.

Glasdegib ingħata fi studji kliniċi sa doża ta' 640 mg/jum. It-tossiċitajiet irrappurtati li jillimitaw id-doża kienu nawsja, rimettar, deidratazzjoni, pressjoni baxxa, għeja, sturdament, ipossija, effużjoni mill-plewra u edema periferali.

5. PROPRJETAJIET FARMALOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: mediċini antineoplastiċi, mediċini antineoplastiċi oħrajn, Kodiċi ATC: L01XJ03

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Glasdegib huwa inibitur tal-passaġġ tat-trasduzzjoni tas-sinjali tal-Hedgehog (Hh) li jehel ma' Smoothed (SMO), proteina transmembrana, li jwassal għal tnaqqis fl-attività tal-fattur tat-traskrizzjoni tal-Onkogene Relatata ma' Glijoma (GLI, *Glioma-Associated Oncogene*) u senjalazzjoni tal-passaġġi *downstream*. Is-senjalazzjoni tal-passaġġ Hh hija meħtieġa biex tinżamm il-popolazzjoni ta' ċelluli staminali lewkimiċi (LSC, *leukaemic stem cell*), għalhekk, meta glasdegib jehel ma' SMO u jinibixxiha, dan inaqqas il-livelli ta' GLI1 f'ċelluli AML u l-potenzjal ta' ċelluli AML li jibdew proċess lewkimiku. Is-senjalazzjoni tal-passaġġ Hh hija implikata anke fir-reżistenza għall-kimoterapija u terapija mmirata. F'mudell ta' qabel l-użu kliniku tal-AML, glasdegib flimkien ma' doża baxxa ta' cytarabine inibixxa ż-żidiet fid-daqs tat-tumur b'mod iktar qawwi minn glasdegib jew doża baxxa ta' cytarabine waħedhom. Madankollu, il-mekkaniżmu ta' azzjoni tal-kombinazzjoni mhuwiex mifhum għalkollox.

Elettrofiziologija kardijaka

Gie osservat titwil tal-intervall tal-QT ikkoreġut (QTc) tar-rata tat-tahbit tal-qalb f'pazjenti kkurati b'Daurismo f'dożi supratherapewtiċi ta' > 270 mg. L-effett tal-ghoti ta' glasdegib fuq l-intervall tal-QT ikkoreġut gie evalwat fi studju b'doża waħda, double-blind, 4-way crossover, ikkontrollat bil-placebo u b'moxifloxacin open-label, fejn l-individwi ntgħażlu b'mod każwali, li sar f'36 individwu f'saħħithom. F'koncentrazzjonijiet terapewtiċi fil-plażma (li nkisbu b'doża waħda ta' 150 mg), l-ikbar bidla fl-intervall tal-QT ikkoreġut aġġustat skont il-placebo u l-linja bażi kienet ta' 8.03 msek (90% CI: 5.85, 10.22 msek). F'madwar id-doppju tal-koncentrazzjoni terapewtika (supratherapewtika, li nkisbet b'doża waħda ta' 300 mg), il-bidla fil-QTc kienet ta' 13.43 msek (95% CI: 11.25, 15.61 msek). Moxifloxacin (400 mg), użat bħala kontroll pożittiv, wera bidla medja fil-QTc mil-linja bażi ta' 13.87 msek. L-ebda wiehed mill-individwi ma ssodisfa l-kriterju kategoriku tal-intervall tal-QT ikkoreġut assolut ta' ≥ 480 msek jew zieda tal-intervall tal-QT ikkoreġut mil-linja bażi ta' ≥ 30 msek wara li rċewew kwalunkwe kura. L-ebda mill-anormalitajiet tal-ECG ma ġew kkunsidrati bħala klinikament sinifikanti jew ġew irrappurtati bħala avvenimenti avversi mill-investigatur (ara sezzjoni 4.4).

Barra minn hekk, ingabru ECGs konsekuttivi triplikati wara li ngħatat doża waħda u diversi dożi biex jiġi evalwat l-effett ta' glasdegib bħala medicina waħedha fuq l-intervall tal-QT ikkoreġut f'70 pazjent b'kanċer avanzat (5 mg sa 640 mg darba kuljum). Abbażi tal-analiżi dwar ir-rispons għall-esponiment, il-bidla medja stmata mil-linja bażi fil-QTc kienet ta' 5.30 msek (95% CI: 4.40, 6.24 msek) fis- C_{max} medja osservata fl-istat fiss wara l-ghoti tad-doża rakkomandata ta' 100 mg ta' glasdegib darba kuljum.

Effikaċja klinika u sigurtà

Daurismo flimkien ma' doża baxxa ta' cytarabine gie investigat fi studju ta' Fażi 2 (Studju 1), open-label, multicentriku, fejn l-individwi ntgħażlu b'mod każwali, f'total ta' 132 pazjent, li kien jinkludi 116-il pazjent b'AML *de novo* jew sekondarja li ma ġietx ikkurata fil-passat u li ma kinux eliġibbli biex jirċievu kimoterapija intensiva għax kienu jissodisfaw mill-inqas wiehed minn dawn il-kriterji: a) età ta' ≥ 75 sena, b) mard tal-qalb sever, c) status ta' prestazzjoni ta' 2 tal-Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) fil-linja bażi, jew d) krejatinina fis-serum ta' > 1.3 mg/dL fil-linja bażi. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali f'proporzjon ta' 2:1 biex jirċievu Daurismo (100 mg mill-halq darba kuljum) flimkien ma' doża baxxa ta' cytarabine (20 mg taht il-ġilda darbtejn kuljum fil-ġranet 1 sa 10 tač-ċiklu ta' 28 ġurnata) (n=78) jew doża baxxa ta' cytarabine waħdu (n=38) f'ċikli ta' 28 ġurnata sakemm kien hemm il-progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Il-pazjenti ġew stratifikati meta ntgħażlu b'mod każwali skont il-fattur ta' riskju pronjostiku (tajjeb/intermedju jew baxx) abbażi tač-ċitoġenicità.

Id-demografika u l-karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi qed jintwerew f'Tabella 7. Iż-żewġ partijiet ta' kura tal-istudju ġeneralment kienu bbilanċjati fir-rigward ta' demografika u karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi. Fiż-żewġ partijiet tal-istudju, 40% tal-pazjenti b'AML kellhom riskju ċitoġenetiku baxx u 60% kellhom riskju ċitoġenetiku tajjeb/intermedju.

L-effikaċja ġiet stabbilita b'titjib fis-sopravivenza globali (OS definita mid-data tal-ghażla każwali sal-mewt minn kwalunkwe kawża) fil-parti tal-istudju ta' Daurismo flimkien ma' doża baxxa ta' cytarabine, meta mqabbel ma' doża baxxa ta' cytarabine waħdu. Wara segwitu medjan ta' madwar 20 xahar li fihom gie osservat li mietu 81%, il-parti tal-istudju b'Daurismo flimkien ma' doża baxxa ta' cytarabine kienet superjuri għal doża baxxa ta' cytarabine waħdu f'pazjenti b'AML (Figura 1). Ir-riżultati tal-effikaċja qed jintwerew f'Tabella 8.

Tabella 7. Id-demografika u l-karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi f'pazjenti b'AML

Demografika u karatteristiċi tal-marda	Daurismo flimkien ma' doża baxxa ta' cytarabine (N=78)	Cytarabine ta' doża baxxa wahdu (N=38)
Demografika		
Età Medjan (Min, Mass) (Snin) ≥ 75 sena N (%)	77 (64, 92) 48 (62)	76 (58, 83) 23 (61)
Sess, N (%) Raġel Mara	59 (76) 19 (24)	23 (61) 15 (39)
Razza, N (%) Bojod Suwed jew Amerikani Afrikani Asjatiċi	75 (96) 1 (1) 2 (3)	38 (100) 0 (0) 0 (0)
Karatteristiċi tal-marda		
Storja medika tal-marda, N (%) AML <i>de novo</i> AML sekondarja	38 (49) 40 (51)	18 (47) 20 (53)
Użu preċedenti ta' mediċina li tikkawża ipometilizzazzjoni (decitabine jew azacitidine), N (%)	11 (14)	6 (16)
ECOG PS^a, N (%) 0 sa 1 2	36 (46) 41 (53)	20 (53) 18 (47)
Status tar-riskju ċitoġenetiku, N (%) Tajjeb/Intermedju Baxx	49 (63) 29 (37)	21 (55) 17 (45)
Mard tal-qalb sever fil-linja bażi, N (%)	52 (67)	20 (53)
Krejinina fis-serum fil-linja bażi > 1.3 mg/dL, N (%)	15 (19)	5 (13)

Taqsiriet: AML=lewkimja majelojde akuta; ECOG PS=Status tal-Prestazzjoni tal-Eastern Cooperative Oncology Group; N=għadd ta' pazjenti.

^a Ma ġiex irrappurtat l-ECOG PS fil-linja bażi f'pazjent wieħed fil-parti tal-istudju b'Daurismo u doża baxxa ta' cytarabine.

Tabella 8. Riżultati tal-effikaċja tal-AML mill-Istudju 1

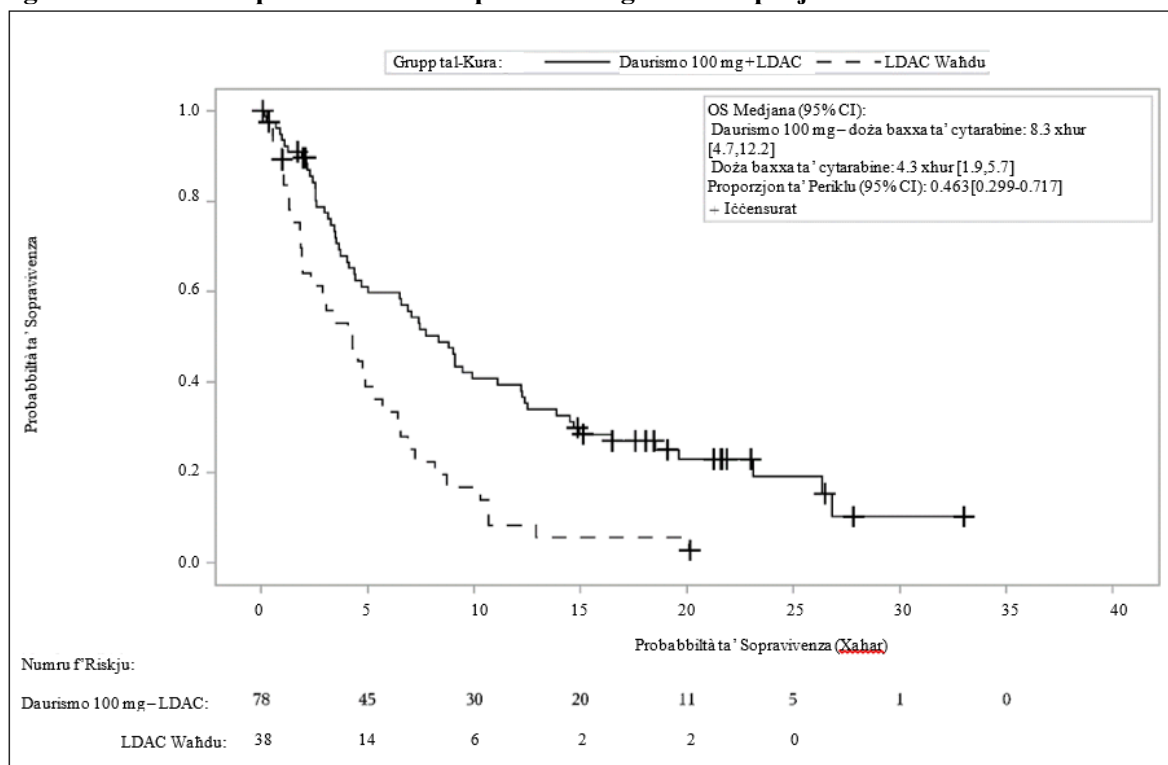
Punt ahhari/popolazzjoni tal-istudju	Daurismo flimkien ma' doża baxxa ta' cytarabine	Cytarabine ta' doża baxxa wahdu
OS fil-popolazzjoni tal-istudju b'AML	N=78	N=38
Sopravivenza medjana, xhur (95% CI)	8.3 (4.7, 12.2)	4.3 (1.9, 5.7)
Proporzjon ta' Periklu (95% CI) ^a	0.463 (0.299, 0.717)	
Valur p ^b	0.0002	
OS fil-popolazzjoni tal-istudju b'AML <i>de novo</i>	N=38	N=18
Sopravivenza medjana, xhur (95% CI)	6.6 (3.7, 12.4)	4.3 (1.3, 10.7)
Proporzjon ta' Periklu (95% CI) ^a	0.670 (0.362, 1.239)	
Valur p ^b	0.0991	
OS fil-popolazzjoni tal-istudju b'AML sekondarja	N=40	N=20
Sopravivenza medjana, xhur (95% CI)	9.1 (4.4, 16.5)	4.1 (1.5, 6.4)
Proporzjon ta' Periklu (95% CI) ^a	0.287 (0.151, 0.548)	
Valur p ^b	< 0.0001	
Grupp ta' riskju ċitoġenetiku tajjeb/intermedju	N=49	N=21
Sopravivenza medjana, xhur (95% CI)	11.1 (7.1, 14.9)	4.4 (1.8, 8.7)
Proporzjon ta' Periklu (95% CI) ^a	0.417 (0.233, 0.744)	
Valur p ^b	0.0011	
Grupp ta' riskju ċitoġenetiku baxx	N=29	N=17
Sopravivenza medjana, xhur (95% CI)	4.4 (3.4, 9.1)	3.1 (1.1, 6.4)
Proporzjon ta' Periklu (95% CI) ^a	0.528 (0.273, 1.022)	
Valur p ^b	0.0269	

Taqsiriet: AML=lewkimja majelojje akuta, CI=intervall ta' kunfidenza; N=għadd ta' pazjenti; OS=sopravivenza globali.

^a. Proporzjon ta' periklu (Daurismo flimkien ma' doża baxxa ta' cytarabine/doża baxxa ta' cytarabine wahdu) ibbażat fuq il-mudell ta' perikli proporzjonali ta' Cox stratifikati skont il-pronjosi.

^b. Valur p 1-sided minn log-rank test stratifikat ibbażat fuq ir-riskju ċitoġenetiku.

Figura 1. Plot ta' Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali ta' pazjenti b'AML



Taqisriet: CI=intervall ta' kunfidenza; LDAC=doża baxxa ta' cytarabine; OS=sopravivenza globali.

It-titjib fl-OS kien konsistenti fis-sottogruppi speċifikati minn qabel skont ir-riskju ċitogenetiku.

Abbażi ta' rispons irrappurtat mill-investigaturi, rata ta' rispons totali (CR, *complete response*) oghla fl-ghadd (iddefinita bħala ghadd assolut ta' newtrofili $\geq 1\,000/\mu\text{l}$, ghadd tal-plejtlits $\geq 100\,000/\mu\text{l}$, $< 5\%$ blasts tal-mudullun, mingħajr trasfużjoni, u l-ebda mard estramedullari) inkisbet għal pazjenti b'AML fil-parti tal-istudju b'Daurismo flimkien ma' doża baxxa ta' cytarabine (17.9% [95% CI: 9.4%, 26.5%]) kontra l-parti tal-istudju b'doża baxxa ta' cytarabine wahdu (2.6% [95% CI: 0.0%, 7.7%]).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-rizultati tal-istudji b'Daurismo f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura tal-AML (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2. Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara doża wahda ta' 100 mg ta' glasdegib, l-oghla konċentrazzjoni fil-plażma tintlaħaq malajr b' T_{max} medjan ta' saghtejn. Wara dożaġġ ripetut ta' 100 mg darba kuljum sal-istat fiss, it- T_{max} medjan ta' glasdegib varja minn madwar 1.3 sigħat sa 1.8 sigħat.

Effett tal-ikel

Wara l-ġhoti mill-ħalq tal-pilloli ta' glasdegib, il-medja ta' bijodisponibilità assoluta hi 77.1% meta mqabbla mal-ġhoti fil-vini. L-ġhoti ta' glasdegib ma' ikel għoli fix-xaham u fil-kaloriji irriżulta f'esponiment inqas b'16% (AUC_{inf}) meta mqabbel ma' sawma matul il-lejl. L-impatt tal-ikel fuq il-farmakokinetika ta' glasdegib mhuwix ikkunsidrat klinikament rilevanti. Glasdegib jista' jingħata mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Wara dożaġġ ta' 100 mg ta' glasdegib darba kuljum, il-medja (il-koeffiċjent ta' varjazzjoni, %CV) tas- C_{max} ta' glasdegib kienet 1 252 ng/mL (44%) u l-AUC_{tau} kien 17 210 ng•sgh/mL (54%) f'pazjenti b'kanċer.

Distribuzzjoni

Glasdegib jeħel mal-proteini fil-plażma tal-bniedem *in vitro* f'ammont ta' 91%. Il-medja (%CV) tal-volum apparenti ta' distribuzzjoni (V_z/F) kien 188 (20) L wara doża waħda ta' glasdegib ta' 100 mg f'pazjenti b'tumuri malinni ematoloġiċi.

Bijotrasformazzjoni

Il-passaġġi metabolici primari ta' glasdegib kienu komposti minn N-demetilazzjoni, glukuronidazzjoni, ossidazzjoni, u deidroġenazzjoni. Fil-plażma, il-metaboliti N-desmethyl u N-glucuronide ta' glasdegib ammontaw għal 7.9% u 7.2% tar-radjuattività li kienet qed tiċċirkola, rispettivament. Metaboliti oħra fil-plażma ammontaw individwalment għal < 5% tar-radjuattività li kienet qed tiċċirkola.

Studji dwar l-interazzjoni in vitro

Inibizzjoni u induzzjoni ta' CYP in vitro

Studji *in vitro* indikaw li glasdegib mhuwiex affettwat minn inibituri u indutturi ta' CYP3A4. Jekk jogħġbok ara sezzjoni 4.5 għal diskussjoni ulterjuri dwar indutturi moderati ta' CYP3A4. Inibitur qawwi ta' CYP3A4 zied l-erja taħt il-kurva (AUC_{inf}) medjana bi ~2.4 darbiet u l-konċentrazzjoni massima fil-plażma (C_{max}) b'40% ta' doża orali waħda ta' 200 mg ta' glasdegib f'individwi f'saħħithom. Induttur qawwi ta' CYP3A4 naqqas l-AUC_{inf} medjana b'70% u s- C_{max} b'35% ta' doża waħda ta' 100 mg ta' glasdegib f'individwi f'saħħithom. L-użu ta' glasdegib ma' indutturi qawwija għandu jiġi evitat; għandha tingħata attenzjoni meta glasdegib jingħata flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 (ara sezzjoni 4.5).

Eliminazzjoni

Il-half-life medja ($\pm$ SD) fil-plażma ta' glasdegib kienet 17.4 ± 3.7 sigħat f'pazjenti wara doża waħda ta' glasdegib ta' 100 mg. Il-medja ġeometrika tat-tneħħija orali wara doži multipli kienet 6.45 L/sgh. Wara l-ghoti ta' doża orali ta' 100 mg ta' glasdegib radjutikkettat lil individwi f'saħħithom, medja ta' 48.9% u 41.7% tar-radjuattività mogħtija ġiet irkuprata fl-awrina u fl-ippurgar, rispettivament. Il-medja globali tal-bilanċ tal-massa tar-radjuattività dożata fl-awrina/ippurgar kienet 90.6%. Glasdegib mhux mibdul kien il-komponent prinċipali tal-plażma umana, u ammonta għal madwar 69.4% tal-materjal totali relatat mal-medicina. Glasdegib mhux mibdul li ġie rkuprat fl-awrina u fl-ippurgar ammonta għal 17.2% u 19.5% tad-doża, rispettivament.

Linearità/nuqqas ta' linearità

L-esponiment sistemiku (C_{max} u AUC_{tau}) ta' glasdegib fi stat fiss żdied b'mod proporzjonali mad-doża fuq il-medda tad-dożaġġ ta' 5 mg sa 600 mg darba kuljum.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

Data minn prova farmakokinetika ddedikata wriet li l-esponimenti fil-plażma ta' glasdegib totali (AUC_{inf} u C_{max}) kienu simili bejn l-individwi b'funzjoni tal-fwied normali u l-individwi b'indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh Klassi B), filwaqt li l-valuri medji ġeometriċi ta' AUC_{inf} u C_{max} kienu 24% u 42% inqas, rispettivament, għall-individwi b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh Klassi C), meta mqabbla mal-grupp b'funzjoni normali tal-fwied. L-esponiment ta' glasdegib mhux imwaħħal (AUC_{inf} mhux imwaħħla) żdied b'18% u 16% f'individwi b'indeboliment moderat u sever, rispettivament, meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-fwied. L-esponiment massimu ta' glasdegib mhux imwaħħal (C_{max} mhux imwaħħla) żdied b'1% fl-indeboliment

moderat tal-fwied u naqas bi 11% fl-indeboliment sever tal-fwied, meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-fwied. Dawn il-bidliet mhumiex ikkunsidrati klinikament rilevanti.

Indeboliment tal-kliewi

Data minn prova farmakokinetika ddedikata f'individwi bi gradi differenti ta' indeboliment tal-funzjoni tal-kliewi tindika li l-esponiment totali ta' glasdegib (AUC_{inf}) żdied b'105%, u 102% b'indeboliment moderat ($30 \text{ mL/min} \leq eGFR < 60 \text{ mL/min}$), u sever ($eGFR < 30 \text{ mL/min}$) tal-kliewi, rispettivament, meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali ($eGFR \geq 90 \text{ mL/min}$) tal-kliewi. L-esponiment massimu ta' glasdegib (C_{max}) żdied b'37% u 20% f'individwi b'indeboliment moderat u sever tal-kliewi, rispettivament, meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-kliewi. Dawn il-bidliet mhumiex ikkunsidrati li huma klinikament rilevanti.

Anzjani

F'pazjenti li ġew magħżula għall-kura b'Daurismo flimkien ma' doża baxxa ta' cytarabine (n=88; Studju 1), 97.7% tal-pazjenti kellhom 65 sena jew aktar u 60.2% tal-pazjenti kellhom 75 sena jew aktar. Studju 1 ma kienx jinkludi numru suffiċjenti ta' pazjenti li kellhom inqas minn 65 sena biex jiġu ddeterminati d-differenzi fir-reazzjonijiet avversi rappurtati minn pazjenti ta' aktar minn 65 sena.

Età, razza, sess, u piż tal-ġisem

Hemm data limitata f'pazjenti iżgħar mill-età ta' 65 sena. Analizzjiet tal-farmakokinetika fil-popolazzjoni f'pazjenti adulti (n=269) indikaw li m'hemm l-ebda effett klinikament rilevanti ta' età, sess, razza, u piż tal-ġisem fuq il-farmakokinetika ta' glasdegib.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Is-sejbiet tal-organu primarju fil-mira wara għoti orali ripetuti ta' glasdegib fil-firien u fil-klieb għal massimu ta' 26 u 39 ġimgħa, rispettivament, inkludew il-kliewi (deġenerazzjoni/nekrozi) fil-far u fil-kelb, il-fwied (nekrozi/infjammazzjoni) fil-kelb biss, u t-testikoli (deġenerazzjoni), tkabbir tas-snien ta' quddiem (nekrozi/jinkisru), tkabbir fl-għadam (għeluq parzjali għal shih tal-epifisi), u nerv periferali (deġenerazzjoni tal-akżon) fil-far biss. Osservazzjonijiet kliniċi addizzjonali ta' alopecija, telf ta' piż, u roġħda/kontrazzjoni tal-muskoli, effetti magħrufin tal-kategorija tal-inibituri ta' SMO, ġew osservati fiż-żewġ speċi. Dawn it-tossiċitajiet sistemiċi ġeneralment kienu jiddependu mid-doża u ġew osservati f'esponimenti li jvarjaw minn madwar < 0.03 sa 8 darbiet aktar mill-esponiment klinikament rilevanti ibbażat fuq paragun minn mhux kliniku sa kliniku tal-AUC mhux imwahnha osservata fid-doża klinika rakkomandata ta' 100 mg darba kuljum.

Ir-riversibbiltà totali ta' tossiċitajiet fil-kliewi (deġenerazzjoni/nekrozi), nerv periferali (deġenerazzjoni tal-akżon), tubi seminiferużi (deġenerazzjoni testikulari), u l-osservazzjonijiet kliniċi ta' roġħda/kontrazzjoni tal-muskoli ntwerew wara perjodu ta' rkupru ta' 16-il ġimgħa, filwaqt li l-irkupru parzjali ntwerew fil-fwied (nekrozi/infjammazzjoni). L-alopexija, l-effetti fuq l-għadam u s-snien, u l-ipsospermatogenezi testikulari li ġew osservati ma rkuprawx. Barra minn hekk, ġie identifikat titwil tal-QTc fi klieb telemetrati f'esponimenti ta' C_{max} mhux imwahnha ta' madwar 4 darbiet l-esponiment ta' C_{max} mhux imwahnha osservata fid-doża klinika rakkomandata ta' 100 mg darba kuljum.

Glasdegib ma kienx mutageniku *in vitro* fl-assaġġ ta' mutazzjoni bil-maqlob batterjali (Ames) u ma kienx klastogeniku fl-assaġġ tal-aberrazzjoni tal-kromożomi *in vitro* f'limfoċiti umani. Glasdegib ma kienx klastogeniku jew aneuploidiku fl-assaġġ tal-mikronukleu tal-far.

Ma sarux studji dwar il-karċinogeneċità bi glasdegib.

Fi studji ta' tossiċità ta' doża ripetuta fuq il-firien, is-sejbiet osservati fl-apparat riproduttiv tal-firien irġiel kienu jinkludu bidliet testikulari avversi bi glasdegib f'doži ta' $\geq 50 \text{ mg/kg/jum}$, u kienu jikkonsistu f'ipsospermatogenezi minima għal severa kkaratterizzata minn telf parzjali sa totali tal-ispermatogonija, spermatoċiti u spermatidi u d-deġenerazzjoni testikulari. L-ipsospermatogenezi ma rkupratx filwaqt li d-deġenerazzjoni testikulari rkuprat. Id-doża li biha ġew osservati l-effetti testikulari avversi fil-firien irġiel ġiet identifikata bħala 50 mg/kg/jum b'esponimenti sistemiċi

korrispondenti li kienu bejn wiehed u ieħor 8 darbiet dawk assoċjati mal-esponiment tal-bniedem osservat fid-doża ta' 100 mg darba kuljum (ibbażata fuq l-AUC mhux mwahħla fl-ispeċi rispettivi). Il-margġini ta' sigurtà għal NOAEL (10 mg/kg/jum) hu 0.6 għalhekk hu iktar baxx minn dak klinikament rilevanti.

Fi studji ta' tossiċità fl-iżvilupp embriju-fetali li saru fuq il-firien u l-fniek, glasdegib kien tossiku severament għall-konċepit kif muri mill-assorbiment mill-gdid totali u/jew mill-abortion tal-fetu, u effetti teratogeniċi f'livelli ta' doża aktar baxxa. L-effetti teratogeniċi kienu jinkludu malformazzjonijiet kranjali tal-wiċċ, malformazzjoni tar-riglejn, tas-saqajn/swaba', tal-parti prinċipali tal-gisem u tad-denb, twessigh tal-mohħ, għajnejn f'pożizzjoni hażina/malformati, ras sfigurata, ilsien żgħir, saqaf tal-ħalq nieqes, snien u vixxera neqsin, ernja dijaframmatika, edema, truncus arteriosus persistenti, difetti tal-qalb, pulmuni nieqes, trakea nieqsa, anormalitajiet vertebrali u fil-kustilji, u strutturi ffurmati hażin jew neqsin fl-iskelettru appendikulari (l-aktar l-għadam it-twil). Gew osservati malformazzjonijiet severi fl-iżvilupp f'esponimenti sistemiċi tal-omm li kienu aktar baxxi mill-esponiment tal-bniedem rilevanti fid-doża rakkomandata ta' 100 mg darba kuljum.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Sodium starch glycolate

Microcrystalline cellulose (E460(i))

Calcium hydrogen phosphate (anhydrous) (E341ii)

Magnesium stearate (E470b)

Kisja tar-rita

Lactose monohydrate

Hypromellose (E464)

Titanium dioxide (E171)

Macrogol (E1521)

Triacetin (E1518)

Iron oxide yellow (E172)

Iron oxide red (E172) (pilloli ta' 100 mg biss)

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folja tal-PVC (polyvinyl chloride) issigillata b'fojl tal-aluminju li fiha 10 pilloli miksija b'rita, jew flixxun tal-HDPE (high-density polyethylene) b'għatu tal-polypropylene li fih 30 jew 60 pillola miksija b'rita.

Daurismo 25 mg pilloli miksija b'rita

Kull kartuna fiha 60 pillola miksija b'rita f'6 folji.

Kull kartuna fiha 60 pillola miksija b'rita fi flixkun tal-HDPE.

Daurismo 100 mg pilloli miksija b'rita

Kull kartuna fiha 30 pillola miksija b'rita f'3 folji.

Kull kartuna fiha 30 pillola miksija b'rita fi flixkun tal-HDPE.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali ghar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Daurismo 25 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/20/1451/001

EU/1/20/1451/002

Daurismo 100 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/20/1451/003

EU/1/20/1451/004

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 26 ta' Ġunju 2020

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Il-Ġermanja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fil-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn jitqiegħed fis-suq Daurismo, il-pazjenti rġiel kollha jingħataw il-Kard ta' Twissija tal-Pazjent mit-tobba li jippreskrivu tagħhom. Il-Kard ta' Twissija tal-Pazjent għandu jkun fiha l-elementi ewlenin li ġejjin:

- Glasdegib jista' jkun preżenti fis-semen b'riskju potenzjali ta' tossiċità riproduttiva u għall-iżvilupp.
- Għandu jintuża kontraċettiv effettiv (kondom bi spermicida, jekk disponibbli), anki wara vażektomija u għal tal-inqas 30 jum wara l-aħħar doża minhabba r-riskju potenzjali ta' esponiment ta' shab nisa tal-pazjenti rġiel għal glasdegib mis-semen.

- L-importanza li fornitur tal-kura tas-saħħa jigi infurmat hekk kif tiġi suspettata tqala, jew għal pazjenta jew siehba ta' pazjent.
- Tfakkira biex ma tinghatax sperma waqt li wieħed jieħu Daurismo u għal 30 jum wara l-aħħar doża.
- Ir-rakkomandazzjoni biex wieħed jieħu parir dwar preservazzjoni effettiva tal-fertilità għall-irġiel qabel il-bidu tat-trattament bi glasdegib.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA – PILLOLI TA' 25 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Daurismo 25 mg pilloli miksija b'rita
glasdegib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha glasdegib maleate ekwivalenti għal 25 mg ta' glasdegib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose (ara l-fuljett ta' tagħrif għal iktar informazzjoni).

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BZONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1451/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Daurismo 25 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTI TAL-FLIXKUN – PILLOLI TA’ 25 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Daurismo 25 mg pilloli miksija b’rita
glasdegib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha glasdegib maleate ekwivalenti għal 25 mg ta’ glasdegib.

3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI

Fih lactose (ara l-fuljett ta’ tagħrif għal iktar informazzjoni).

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 pillola miksija b’rita

5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA’ SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BZONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1451/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Daurismo 25 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI – PILLOLI TA’ 25 MG

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Daurismo pilloli ta’ 25 mg
glasdegib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG (bħala logo tad-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq)

3. DATA TA’ SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA – PILLOLI TA' 100 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Daurismo 100 mg pilloli miksija b'rita
glasdegib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha glasdegib maleate ekwivalenti għal 100 mg ta' glasdegib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose (ara l-fuljett ta' tagħrif għal iktar informazzjoni).

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BZONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1451/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Daurismo 100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN – PILLOLI TA’ 100 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Daurismo 100 mg pilloli miksija b’rita
glasdegib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha glasdegib maleate ekwivalenti għal 100 mg ta’ glasdegib.

3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI

Fih lactose (ara l-fuljett ta’ tagħrif għal iktar informazzjoni).

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b’rita

5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA’ SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BZONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/20/1451/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Daurismo 100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI – PILLOLI TA’ 100 MG

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Daurismo pilloli ta’ 100 mg
glasdegib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG (bħala logo tad-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq)

3. DATA TA’ SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Daurismo 25 mg pilloli miksija b'rita
Daurismo 100 mg pilloli miksija b'rita
glasdegib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Daurismo u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Daurismo
3. Kif għandek tiehu Daurismo
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahzen Daurismo
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Daurismo u għalxiex jintuża

Daurismo huwa medicina kontra l-kanċer li fiha s-sustanza attiva glasdegib.

Daurismo jintuża flimkien ma' medicina oħra kontra l-kanċer, cytarabine, fil-kura ta' adulti li ġew iddijanostikati għall-ewwel darba b'kanċer fid-demm imsejjah lewkimja majelojde akuta (AML, *acute myeloid leukaemia*).

Kif jahdem Daurismo

Fl-AML, iċ-ċelluli tal-kanċer imsejhin ċelluli staminali jipproduċu ċelluli tal-kanċer lewkiemiċi godda kontinwament. Daurismo jahdem billi jimblokka proċess ewlieni f'dawn iċ-ċelluli staminali, imsejjah il-passaġġ Hedgehog (Hh). Dan inaqqas l-abbiltà tagħhom li jipproduċu ċelluli godda tal-kanċer. Permezz tat-twaqqif tal-passaġġ Hh, Daurismo jista' jagħmel iċ-ċelluli tal-kanċer aktar sensittivi għal medicina ta' kontra l-kanċer, cytarabine, li tintuża biex tikkura l-AML. Il-kombinament ta' Daurismo flimkien mal-medicina cytarabine jista' jżid iż-żmien kemm il-pazjenti x'aktarx li jgħixu billi jnaqqas it-tkabbir tal-kanċer u possibbilment billi jżid l-imwiet ta' iċ-ċelluli tal-kanċer.

Jekk ikollok xi mistoqsijiet dwar kif jahdem Daurismo jew għaliex ingħatatlek riċetta għal din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Daurismo

Tihux Daurismo

- jekk inti allergiku għal glasdegib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (ara s-sezzjoni 6 "Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra").

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellew lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu Daurismo:

- jekk int jew is-sieħba tiegħek tista' toħroġ tqila (ara s-sezzjoni 2 "Tqala, treddigh u fertilità").

- jekk qatt kellek titwil tal-intervall tal-QT (tibdil fl-attività elettrika tal-qalb li jista' jikkawża ritmi irregolari serji tal-qalb) jew taf li tista' tkun f'riskju li taqdek il-kundizzjoni.
- jekk tiehu mediċini oħrajn li ġejt infurmat li jistgħu jgħawlu l-intervall QT (ara sezzjoni 2 "Mediċini oħra u Daurismo").
- jekk it-testijiet tad-demm juru li għandek livelli anormali ta' elettroliti (eż. calcium, magnesium, potassium).
- jekk għandek problemi tal-kliewi.
- jekk għandek storja medika ta' bugħawwieġ jew dgħufija fil-muskoli.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatement waqt li tkun qed tiehu din il-mediċina:

- jekk qed juġġhuk il-muskoli jew ikollok bugħawwieġ jew dgħufija fil-muskoli mingħajr spjegazzjoni waqt il-kura b'Daurismo. It-tabib tiegħek jista' jkollu jibdillek id-doża, jew iwaqqaflek il-kura temporanjament jew għalkollox.

Ser ikollok bżonn tagħmel testijiet tad-demm qabel u matul it-trattament biex tiċċekkja l-elettroliti, l-għadd ta' ċelluli tad-demm, il-livelli tal-kinase tal-kreatinina, il-funzjonijiet tal-kliewi u tal-fwied, kif ukoll elettrokardjogrammi.

Tfal u adolexxenti

Daurismo ma jintużax f'pazjenti li għandhom inqas minn 18-il sena.

Mediċini oħra u Daurismo

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Dan jinkludi mediċini miksuba mingħajr riċetta ta' tabib u mediċini li ġejjin mill-ħxejjex. Dan għaliex Daurismo jista' jaffettwa l-mod ta' kif jaħdmu xi mediċini oħra. Xi mediċini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod ta' kif jaħdem Daurismo.

B'mod partikulari, dawn li ġejjin jistgħu jżidu r-riskju ta' effetti sekondarji ta' Daurismo:

- boceprevir – mediċina li tintuża għall-kura ta' epatite Ċ.
- cobicistat, ritonavir, telaprevir – mediċini li jintużaw għall-kura ta' infezzjoni tal-HIV.
- itraconazole, ketoconazole, voriconazole, posaconazole – mediċini li jintużaw għall-kura ta' infezzjonijiet fungali.
- troleandomycin – mediċina li tintuża għall-kura ta' infezzjonijiet batterjali.
- conivaptan – mediċina li tintuża biex tirregola l-iżbilanċ tal-ilma u l-melħ.
- amiodarone, disopyramide, dofetilide, ibutilide, sotalol, quinidine – mediċini li jintużaw għall-kura ta' problemi tal-qalb.
- droperidol, haloperidol, pimozide – mediċini li jintużaw għall-kura ta' mard psikotiku.
- moxifloxacin – mediċina li tintuża biex tikkura ċertu tip ta' infezzjonijiet batteriċi.
- methadone – mediċina li tintuża biex tikkura l-uġiġ u għall-kura ta' dipendenza fuq l-opjojdi.

Il-mediċini li ġejjin jistgħu jnaqqsu l-effettività ta' Daurismo:

- carbamazepine, phenytoin – mediċina li jintużaw għall-kura ta' aċċessjonijiet jew konvulżjonijiet.
- rifampicin – mediċina li tintuża biex tikkura t-tuberkolożi (TB).
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*) – prodott magħmul mill-ħxejjex użat fit-trattament ta' depressjoni u ansjetà ħfief.
- enzalutamide – mediċina li tintuża għall-kura tal-kanċer tal-prostata.
- mitotane – mediċina li tintuża għall-kura tal-kanċer tal-glandoli adrenali.
- bosentan – mediċina li tintuża biex tikkura pressjoni tad-demm għolja.
- efavirenz, etravirine – mediċini li jintużaw għall-kura tal-HIV.
- modafinil – mediċina li tintuża biex tikkura problemi tal-irqad.
- nafcillin, mediċina li tintuża għall-kura ta' ċertu tipi ta' infezzjonijiet batterjali.
- digoxin – mediċina li tintuża għall-kura ta' kundizzjonijiet tal-qalb.

Daurismo ma' ikel u xorb

Tixrobx meraq tal-grapefruit u tikelx grapefruit waqt il-kura b'Daurismo għaliex jista' jibdel l-ammont ta' Daurismo f'gismek.

Tqala, treddigh u fertilità

Tqala

M'ghandekx tohroġ tqila waqt li qed tiehu Daurismo u m'ghandekx tiehdu jekk inti tqila. Daurismo jista' jikkawża difetti severi tat-twelid lit-trabi jew iwassal għall-mewt ta' tarbija fil-ġuf.

It-tabib tiegħek se jagħtik aktar informazzjoni dwar l-effetti ta' Daurismo fuq it-tarbija fil-ġuf u se jagħmillek test tat-tqala qabel ma tibda tiehu l-medicina.

Għandek tkellem lit-tabib tiegħek immedjatement jekk inti jew is-sieħba tiegħek tohroġ tqila jew tissuspetta li tista' tkun tqila waqt il-kura u għal 30 ġurnata wara l-aħħar doża tiegħek ta' Daurismo. Jekk inti tqila, tahseb li tista' tkun tqila, jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Il-kontraċezzjoni fin-nisa u fl-irġiel

Nisa

Dejjem għandek tuża kontraċettiv effettiv waqt li qed tiehu Daurismo u sa mill-inqas 30 ġurnata wara l-aħħar doża ta' Daurismo. Kellem lit-tabib tiegħek dwar metodi ta' kontraċezzjoni effettivi li huma adattati għalik u għas-sieħeb/sieħba tiegħek.

Irġiel

Irġiel dejjem għandhom jużaw kontraċettiv effettiv, inkluzi kondoms (b'spermicida, jekk disponibbli), anke jekk għamilt vasektomija, matul il-kura b'Daurismo u għal mill-inqas 30 ġurnata wara l-aħħar doża ta' Daurismo.

M'ghandekx tagħti donazzjoni ta' semen waqt li qed tiehu Daurismo u għal mill-inqas 30 ġurnata wara li tkun ħadt l-aħħar doża.

Din l-informazzjoni hija miġbura fil-qosor fil-kard tal-pazjent tiegħek, li għandha tingħata mit-tabib tiegħek meta jkintblek il-medicina.

Treddigh

Treddax waqt li qed tiehu Daurismo jew fil-ġimgħa ta' wara l-aħħar doża ta' Daurismo. Mhux magħruf jekk Daurismo jġix eliminat fil-halib tas-sider tiegħek u jekk jagħmilx ħsara lit-tarbija tiegħek.

Fertilità

Daurismo jista' jaffettwa l-fertilità tal-irġiel u tan-nisa. Kellem lit-tabib tiegħek dwar il-preservazzjoni tal-fertilità qabel ma tiehu Daurismo.

Sewqan u thaddim ta' magni

Jekk thossok għajjen, jew ikollok bughawwieġ, uġiġ jew dardir (thossok ma tiflaħx) waqt it-trattament b'Daurismo, oqgħod attent hafna meta ssuq u thaddem magni.

Daurismo fih is-sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (inqas minn 23 mg) f'kull pillola, jiġifieri Daurismo huwa essenzjalment "f'ieles mis-sodium".

Daurismo fih il-lactose

Din il-medicina fiha l-lactose (jinstab fil-halib jew prodotti tal-halib).

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

3. Kif ghandek tiehu Daurismo

Hu Daurismo darba kuljum bejn wiehed u iehor fl-istess hin kuljum. Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir ezatt tat-tabib jew l-ispizjar tieghek. Iccekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Id-doza rakkomandata hi ta' pillola wahda ta' 100 mg li tittiehed mill-halq darba kuljum mal-ikel jew fuq stonku vojt.

It-tabib tieghek jista' jnaqqaslek id-doza tieghek jew iwaqqaf il-kura, jew temporanjament jew b'mod permanenti. Jekk inti:

- ikollok certi effetti sekondarji waqt li tkun qed tiehu Daurismo (ara sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli")
- ikollok rizultati tat-testijiet tad-demmm mhux normali (ara sezzjoni 2 "Twissijiet u prekawzjonijiet")
- qed tiehu medicini li jinterferixxu mal-mod kif jahdem Daurismo (ara sezzjoni 2 "Medicini ohra u Daurismo")

Jekk tirremetti wara li tiehu Daurismo

Jekk tirremetti wara li tiehu doza ta' Daurismo, tihux doza ohra, sempliciment hu d-doza li jmiss fil-hin tas-soltu.

Jekk tiehu Daurismo aktar milli suppost

Jekk tiehu pilloli zejda bi zball, ghid lit-tabib, lill-ispizjar tieghek jew lill-infermier tieghek minnufih. Jista' jkun li tkun tehtieg atenzjoni medika urgenti.

Jekk tinsa tiehu Daurismo

Jekk tinsa tiehu pillola, hudha hekk kif tiftakar sakemm ma jkunux ghaddew aktar minn 10 sigħat mill-hin skedat tad-doza, f'dak il-każ ghandek taqbez id-doza. M'ghandekx tiehu doza doppja biex tpatti għal kull doza li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Daurismo

Tiqafx tiehu Daurismo hlief jekk it-tabib tieghek jghidlek biex tagħmel hekk.

Hu importanti li tiehu Daurismo kuljum, sakemm it-tabib tieghek ikompli jagħtik ricetta għalih. Jekk ma tistax tiehu l-medicina skont ir-ricetta tat-tabib, jew thoss li m'ghadx ghandek bzonnha, kellek lit-tabib tieghek minnufih.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Daurismo jista' jikkawza difetti severi tat-twelid. Barra minn hekk, jista' jwassal għall-mewt ta' tarbija qabel it-twelid jew ftit wara t-twelid. Ma tistax toħroġ tqila waqt li qed tiehu din il-medicina (ara sezzjoni 2 "X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Daurismo").

Effetti sekondarji ohra b'Daurismo, flimkien ma' cytarabine, jinkludu:

Komuni hafna: jistghu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni

- ammont imnaqqas tal-kapaçità tad-demmm li jgħorr l-ossigenu (emoglobina baxxa)
- ħruġ ta' demm
- temperatura tal-ġisem oghla min-normal (deni)

- bżonn li tirremetti (dardir)
- telf ta' aptit (anoressja)
- uġiġh fil-muskoli (majalġja)
- tħossok għajjen (għeja kbira)
- tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits fid-demm (tromboċitopenija)
- ikollok ippurgar mahlul (dijarea)
- infezzjoni fil-pulmun li tagħmilha diffiċli biex tiegħu nifs (pnewmonja)
- tibdil fis-sens tat-togħma
- nefha tad-dirgħajn u tar-riglejn
- diffikultà biex tipporga (stitikezza)
- uġiġh addominali (fiż-żaqq)
- raxx
- qtugħ ta' nifs (dispnea)
- rimettar
- telf ta' piż
- tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli tad-demm bojod (lewkopenija)
- tnaqqis fl-għadd ta' tip ta' ċelluli tad-demm bojod (newtrofili) (newtropenija)
- uġiġh fil-gogi
- telf ta' xagħar (alopecja)

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni

- tibdil fl-attività elettrika tal-qalb (elettrokardjogramma)
- qalb li tħabbat wisq mgħaġġla, tħabbat wisq bis-saħħa, jew li taqbez it-tħabbat (palpitazzjonijiet tal-qalb)
- infezzjoni fid-demm
- sensazzjoni ta' hruq meta tgħaddi l-awrina u hteġa frekwenti u urgenti biex tgħaddi l-awrina (jistgħu jkunu sintomi ta' infezzjoni fl-apparat tal-awrina)
- irritazzjoni fil-ħalq

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Daurismo

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-folja jew fuq il-flixkun wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tużax din il-medicina jekk il-pakkett ikun fih il-ħsara jew juri sinjali ta' tbaġħbis.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Daurismo

- Is-sustanza attiva hi glasdegib.

Daurismo 25 mg pilloli miksija b'rita: kull pillola miksija b'rita fiha glasdegib maleate ekwivalenti għal 25 mg ta' glasdegib.

Daurismo 100 mg pilloli miksija b'rita: kull pillola miksija b'rita fiha glasdegib maleate ekwivalenti għal 100 mg ta' glasdegib.

- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
Il-qalba tal-pillola: sodium starch glycolate, microcrystalline cellulose, calcium hydrogen phosphate anhydrous, u magnesium stearate. Ara sezzjoni 2 "Daurismo fih is-sodium".
Kisja tar-rita: lactose monohydrate, hypromellose, titanium dioxide, macrogol, triacetin, iron oxide yellow, u iron oxide red (pilloli ta' 100 mg biss). Ara sezzjoni 2 "Daurismo fih il-lactose".

Kif jidher Daurismo u l-kontenut tal-pakkett

Pilloli miksija b'rita (pilloli).

Daurismo 25 mg pilloli miksija b'rita

- Pilloli tondi miksija b'rita, ta' lewn isfar, imnaqqxin b'"Pfizer" fuq naħa waħda u "GLS 25" fuq in-naħa l-oħra.
- Fornuti f'folji ta' 10 pilloli. Kull pakkett fih 60 pillola jew f'6 folji jew fi flixkun tal-plastik wiehed.

Daurismo 100 mg pilloli miksija b'rita

- Pilloli tondi miksija b'rita, ta' lewn orangjo ċar, imnaqqxin b'"Pfizer" fuq naħa waħda u "GLS 100" fuq in-naħa l-oħra.
- Fornuti f'folji ta' 10 pilloli. Kull pakkett fih 30 pillola jew fi 3 folji jew fi flixkun tal-plastik wiehed.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

Manifattur

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Il-Germanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

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

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)800 63 34 636

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'XX/SSSS.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.