

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Daurismo 25 mg filmdrasjerte tabletter
Daurismo 100 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Daurismo 25 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder glasdegibmaleat tilsvarende 25 mg glasdegib.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1,3 mg laktosemonohydrat.

Daurismo 100 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder glasdegibmaleat tilsvarende 100 mg glasdegib.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Daurismo 25 mg filmdrasjerte tabletter

7 mm rund, gul, filmdrasjert tablett som er merket med "Pfizer" på den ene siden og "GLS 25" på den andre siden.

Daurismo 100 mg filmdrasjerte tabletter

11 mm rund, lys oransje, filmdrasjert tablett som er merket med "Pfizer" på den ene siden og "GLS 100" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Daurismo, i kombinasjon med lavdosert cytarabin, er indisert til behandling av nylig diagnostisert *de novo* eller sekundær akutt myelogen leukemi (AML) hos voksne pasienter som ikke er kandidater for standard induksjonskemoterapi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Daurismo skal bare forskrives av eller under tilsyn av lege med erfaring i bruk av legemidler mot kreft.

Dosering

Den anbefalte dosen er 100 mg glasdegib én gang daglig i kombinasjon med lavdosert cytarabin (se pkt. 5.1). Glasdegib bør fortsette så lenge pasienten får klinisk nytte.

Forsinkede eller glemte doser av glasdegib

Dersom en dose kastes opp, skal det ikke administreres en erstatningsdose. Pasienten skal vente til det er tid for neste planlagte dose. Dersom en dose glemmes eller ikke tas til vanlig tid, skal den tas så snart pasienten kommer på det, bortsett fra dersom det har gått mer enn 10 timer fra opprinnelig doseringstid; da skal pasienten ikke ta den glemte dosen. Pasienter skal ikke ta 2 doser samtidig dersom de har glemt en dose.

Doseendringer

Doseendringer kan være nødvendig, basert på individuell sikkerhet og toleranse. Dersom dosereduksjon er nødvendig, bør dosen av glasdegib reduseres til 50 mg oralt én gang daglig.

Retningslinjer for doseendring og håndtering av spesifikke bivirkninger er angitt i tabell 1, 2, 3 og 4.

Ingen justering av startdosen er nødvendig på bakgrunn av pasientens alder, etnisitet, kjønn eller kroppsvekt (se pkt. 5.2).

Vurdering av laboratorieverdier og avvik i QT-intervall før behandlingsstart

Det skal foretas full blodtelling, elektrolytter, nyre- og leverfunksjon skal undersøkes før behandlingsstart og minst én gang i uken den første måneden (se pkt. 4.4). Serumnivået av kreatinkinase (CK) skal måles før oppstart av behandling og deretter som klinisk indisert, (f.eks. dersom muskeltegn og symptomer blir rapportert; se pkt. 4.4). Elektrokardiogram (EKG) skal tas før behandlingsstart, omtrent én uke etter oppstart og deretter én gang i måneden de neste to månedene for å kontrollere for forlenget QT-intervall korrigert for hjerterytme (QTc) (se pkt. 4.4).

Tabell 1. Doseendring og håndtering av bivirkninger – forlenget QT-intervall (Forlenget korrigert QT-intervall på minst 2 separate elektrokardiogrammer (EKG))

Bivirkning: EKG QT- forlengelse	Anbefalinger for doseendring og håndtering
Korrigert QT-intervall mellom 480 msek og 500 msek	Vurder elektrolyttnivåene, og gi tilskudd dersom det er klinisk indisert. Gjennomgå og juster legemidler som brukes samtidig med kjent QT forlengende effekt (se pkt. 4.5). EKG monitoreres minimum ukentlig i 2 uker etter tilbakegang av QT-forlengelsen til 480 msek eller lavere.
Korrigert QT-intervall større enn 500 msek	Vurder elektrolyttnivåene, og gi tilskudd dersom det er klinisk indisert. Gjennomgå og juster legemidler som brukes samtidig med kjent QT forlengende effekt (se pkt. 4.5). Avbryt behandlingen med Daurismo. Gjenoppta Daurismo med en redusert dose på 50 mg én gang daglig når korrigert QT-intervall er tilbake innenfor 30 msek fra baselineverdien eller 480 msek eller lavere. EKG monitoreres minimum ukentlig i 2 uker etter tilbakegang av QT-forlengelsen. Vurder å øke dosen av Daurismo til 100 mg daglig dersom en alternativ etiologi for QT-forlengelsen kan identifiseres.

Bivirkning: EKG QT- forlengelse	Anbefalinger for doseendring og håndtering
Korrigert forlenget QT-intervall og livstruende arytmi	Seponer Daurismo permanent.

Tabell 2: Doseendring og håndtering av CK-økning og muskelrelaterte bivirkninger

Bivirkning: Alvorlighetsgrad av CK-økningen	Anbefalinger for doseendring og håndtering
Grad 1 [CK-økning > ULN – 2,5 x ULN]	Fortsett Daurismo med samme dose, og mål CK-nivået ukentlig til det har gått tilbake til baselinenivå, og deretter månedlig. Følg med på endringer i muskelsymptomer til de har gått tilbake til baselinenivå. Sjekk nyrefunksjonen (serumkreatinin) regelmessig, og pass på at pasienten er tilstrekkelig hydrert.
Grad 2 uten nedsatt nyrefunksjon (serum Cr ≤ ULN) [CK-økning > 2,5 x ULN – 5 x ULN]	Avbryt Daurismo, og mål CK-nivået ukentlig til det har gått tilbake til baselinenivå. Følg med på endringer i muskelsymptomer til de har gått tilbake til baselinenivå. Gjenoppta Daurismo ved samme dosenivå, og mål deretter CK månedlig. Sjekk nyrefunksjonen (serumkreatinin) regelmessig, og pass på at pasienten er tilstrekkelig hydrert. Ved tilbakefall av symptomer skal Daurismo avbrytes til de har gått tilbake til baselinenivå. Gjenoppta Daurismo ved en dose på 50 mg daglig, og følg de samme anbefalingene for overvåking. Vurder å seponere Daurismo dersom symptomene vedvarer.
Grad 3 eller 4 uten nedsatt nyrefunksjon (serum Cr ≤ ULN) [Grad 3 (CK-økning > 5 x ULN – 10 x ULN)] [Grad 4 (CK-økning > 10 x ULN)]	Avbryt Daurismo, og mål CK-nivået ukentlig til det har gått tilbake til baselinenivå. Følg med på endringer i muskelsymptomer til de har gått tilbake til baselinenivå. Sjekk nyrefunksjonen (serumkreatinin) regelmessig, og pass på at pasienten er tilstrekkelig hydrert. Vurder å gjenoppta Daurismo ved en dose på 50 mg daglig dersom nyrefunksjonen ikke er nedsatt og CK går tilbake til baselinenivå. CK-nivået skal måles ukentlig i 2 måneder etter gjenopptatt behandling med Daurismo, og deretter månedlig.
Grad 2, 3 eller 4 med nedsatt nyrefunksjon (serum Cr > ULN iht. CTCAE 4.0)	Dersom nyrefunksjonen er nedsatt, avbryt Daurismo, pass på at pasienten er tilstrekkelig hydrert, og vurder andre sekundære årsaker til nedsatt nyrefunksjon. Mål CK og serumkreatinin ukentlig til nivåene har gått tilbake til baselinenivå. Følg med på endringer i muskelsymptomer til de har gått tilbake til baselinenivå. Dersom CK og serumkreatinin går tilbake til baselinenivå, vurder å gjenoppta Daurismo ved en dose på 50 mg daglig, og mål CK-nivået ukentlig i 2 måneder, og deretter månedlig. Hvis ikke skal behandlingen seponeres permanent.

Forkortelser: CK=kreatininkinase. Cr=kreatinin. ULN=øvre normalgrense. CTCAE=Felles terminologikriterier for bivirkninger.

Tabell 3. Doseendring og håndtering av bivirkninger – hematologisk toksisitet

Bivirkning: Hematologisk toksisitet	Anbefalinger for doseendring og håndtering
Blodplatetall under $10 \times 10^9/l$ i mer enn 42 dager ved fravær av sykdom	Seponer Daurismo og lavdosert cytarabin permanent.
Nøytrofiltall under $0,5 \times 10^9/l$ i mer enn 42 dager ved fravær av sykdom	Seponer Daurismo og lavdosert cytarabin permanent.

Tabell 4. Doseendring og håndtering av bivirkninger – ikke-hematologisk toksisitet

Bivirkning: Ikke-hematologisk toksisitet	Anbefalinger for doseendring og håndtering
	Dersom bivirkningen kan tilskrives lavdosert cytarabin og ikke Daurismo, kan dosen av cytarabin endres mens dosen av Daurismo opprettholdes.
Grad 3*	Avbryt behandlingen med Daurismo og/eller lavdosert cytarabin til symptomene er bedret til grad ≤ 1 eller går tilbake til baselinenivå. Gjenoppta Daurismo ved samme dosenivå eller ved en redusert dose på 50 mg. Gjenoppta lavdosert cytarabin ved samme dosenivå eller ved en redusert dose på 15 mg eller 10 mg. Seponer Daurismo og/eller lavdosert cytarabin ved gjentatt toksisitet.[†]
Grad 4*	Avbryt behandlingen med Daurismo til symptomene er bedret til grad ≤ 1 eller går tilbake til baselinenivå. Ved bedring gjenopptas Daurismo i en dose på 50 mg eller behandlingen seponeres, etter forskriversens skjønn.

* Gradering i henhold til CTCAE 4.0: Grad 1 er lett, grad 2 er moderat, grad 3 er alvorlig, grad 4 er livstruende.

[†] Dersom det blir besluttet å seponere lavdosert cytarabin permanent, skal også Daurismo seponeres, såfremt ikke den individuelle pasienten har klinisk nytte av og tolererer behandlingen med Daurismo.

Forkortelser: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Doseendring ved samtidig bruk av moderate CYP3A4-induktorer

Samtidig bruk av Daurismo med moderate CYP3A4-induktorer bør unngås. Dersom samtidig bruk av moderate CYP3A4-induktorer ikke kan unngås, bør dosen av Daurismo økes til det som tolereres, som vist i tabell 5. Etter at den moderate CYP3A4-induktoren har vært seponert i 7 dager, kan dosen med Daurismo som ble brukt før oppstart med den moderate CYP3A4-induktoren gjenopptas (se pkt. 4.5).

Tabell 5. Anbefalinger for doseendring for Daurismo med samtidig bruk av moderate CYP3A4-induktorer

Nåværende dose	Justert dose
100 mg oralt én gang daglig	200 mg oralt én gang daglig
50 mg oralt én gang daglig	100 mg oralt én gang daglig

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er anbefalt hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er anbefalt hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Det finnes ingen tilgjengelige data for pasienter som trenger hemodialyse (se pkt. 5.2).

Eldre (≥ 65 år)

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Daurismo i den pediatriske populasjonen (< 18 år) har ikke blitt fastslått. Daurismo bør ikke brukes i den pediatriske populasjonen fordi det ikke er forventet signifikant større terapeutisk nytte i forhold til eksisterende behandlinger for pediatriske pasienter (se pkt. 5.1).

Administrasjonsmåte

Daurismo er til oral bruk. Det kan tas med eller uten mat.

Pasientene bør oppfordres til å ta dosen på omtrent samme tidspunkt hver dag.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor hjelpestoffer listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Embryoføtal toksisitet

Virkningsmekanismen og funn fra dyrestudier av embryoføtal utviklingstoksisitet tyder på at Daurismo kan forårsake embryoføtal død eller alvorlige medfødte misdannelser når det blir gitt under graviditet. Gravide kvinner skal informeres om den potensielle risikoen for fosteret (se pkt. 4.6).

Daurismo skal ikke brukes under graviditet eller hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon. Graviditetsstatusen til kvinnelige pasienter som kan bli gravide, skal undersøkes før behandling med Daurismo startes. Kvinner som kan bli gravide, skal rådes til alltid å bruke sikker prevensjon under behandling med Daurismo og i minst 30 dager etter den siste dosen (se pkt. 4.6).

Menn

Glasdegib kan forekomme i sæd. Mannlige pasienter som har kvinnelige partnere, skal informeres om den potensielle risikoen for eksponering via sæd og skal rådes til alltid å bruke sikker prevensjon, inkludert kondom (eventuelt med et spermicid), også etter vasketomi, for å unngå å eksponere en gravid partner eller en kvinnelig partner som kan bli gravid, under behandling med Daurismo og i minst 30 dager etter siste dose (se pkt. 4.6).

Dersom en kvinnelig pasient eller en kvinnelig partner av en mannlig pasient blir gravid eller mistenker at hun er gravid under behandling med Daurismo eller i løpet av de første 30 dagene etter siste dose, må hun informere legen sin umiddelbart (se pkt. 4.6).

På bakgrunn av prekliniske sikkerhetsfunn er det mulig at glasdegib kan svekke reproduksjonsevnen hos menn. Menn bør søke rådgivning om fertilitetsbevarende tiltak før behandling med Daurismo startes (se pkt. 4.6).

Forlengelse av QT-intervallet

I en randomisert studie (Studie 1) med pasienter med AML og høyrisiko MDS (myelodysplastisk syndrom) som ble behandlet med Daurismo og lavdosert cytarabin kontra kun lavdosert cytarabin, ble EKG QT forlengelse grad 3/4 rapportert hos 3,5 % av pasientene behandlet med Daurismo og lavdosert cytarabin sammenlignet mot 2,4 % av pasientene som ble behandlet med kun lavdosert cytarabin.

Elektrolytter skal måles før oppstart med Daurismo, minst én gang i uken den første måneden og deretter én gang i måneden gjennom resten av behandlingen. Avvikende elektrolytter skal korrigeres.

Samtidige legemidler skal evalueres. Alternativer skal vurderes for legemidler som man vet kan forlenge QT-intervallet og/eller har kraftig CYP3A4-hemmende effekt.

EKG skal tas før oppstart av behandling med Daurismo, omtrent én uke etter oppstart og deretter én gang i måneden de neste to månedene med tanke på QTc-forlengelse. Hyppigere EKG-måling anbefales hos pasienter som har medfødt langt QT-syndrom, kronisk hjertesvikt, elektrolyttavvik eller som bruker legemidler med kjent QT forlengende effekt. EKG skal tas på nytt dersom det er unormalt. Avvik skal behandles øyeblikkelig, og doseendring skal vurderes (se pkt. 4.2 og 4.5).

Blodtelling og overvåking av leverfunksjon

Det skal foretas full blodtelling, og leverfunksjon skal undersøkes før behandlingsstart og minst én gang i uken den første måneden. Deretter skal leverfunksjon og blodtelling overvåkes som klinisk indisert, men i alle fall månedlig. Ved levertoksisitet eller hematologisk toksisitet vil det være behov for doseendringer (se pkt. 4.2).

Muskelrelaterte bivirkninger

I Studie 1 ble muskelkramper observert hos 22,6 % av pasientene som ble behandlet med Daurismo og lavdosert cytarabin, sammenlignet mot 4,8 % av pasientene som ble behandlet med kun lavdosert cytarabin.

Alle pasienter som starter på behandling med Daurismo, må informeres om risikoen for muskelrelaterte bivirkninger. De må oppfordres til umiddelbart å rapportere uforklarlig smerte, ømhet eller svakhet i musklene som oppstår under behandling med Daurismo, eller dersom symptomene vedvarer etter seponering av behandlingen.

Serumivået av CK skal måles før behandlingsstart med Daurismo og deretter som klinisk indisert (f.eks. dersom muskeltegn og -symptomer blir rapportert). Ved høygradig CK-økning anbefales det å følge gjeldende standarder for medisinsk praksis og relevante retningslinjer for behandling. Anbefalinger for doseendring og håndtering skal følges (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med pre-eksisterende nedsatt nyrefunksjon eller risikofaktorer for nyredysfunksjon skal overvåkes nøye. Nyrefunksjonen skal undersøkes før behandlingsstart og minst én gang i uken under den første behandlingsmåneden med Daurismo. Elektrolytter og nyrefunksjon skal undersøkes én gang i måneden gjennom hele behandlingen (se pkt. 4.2).

Hjelpestoffer

Laktoseintoleranse

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekten av andre legemidler på farmakokinetikken til glasdegib

In vitro er CYP3A4 ansvarlig for det meste av elimineringen av glasdegib og bidrar til dannelsen av andre mindre oksidative metabolitter, mens CYP2C8 og UGT1A9 spiller en mindre rolle i metabolismen av glasdegib.

Substanser som kan øke plasmakonsentrasjonen av glasdegib

CYP3A4-hemmere

Ketokonazol, en sterk hemmer av CYP3A4, i en dose på 400 mg én gang daglig i 7 dager, økte gjennomsnittet av arealet under kurven (AUC_{inf}) med ~2,4 ganger og maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) med 40 % etter en oral enkeltdose på 200 mg glasdegib hos friske personer. Det må utvises forsiktighet ved samtidig administrering av sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. boceprevir, kobicistat, konivaptan, itraconazol, ketokonazol, posakonazol, telaprevir, troleandomycin, vorikonazol, ritonavir, grapefrukt eller grapefruktjuice), fordi det kan forekomme økt plasmakonsentrasjon av glasdegib. Om mulig anbefales det å bruke et alternativt samtidig legemiddel som ikke har eller har minimal CYP3A4-hemmende potensial (se pkt. 4.4).

Legemidler som endrer gastrisk pH

Administrering av en enkeltdose glasdegib på 100 mg i fastende tilstand i tillegg til flere doser av protonpumpehemmeren (PPI) rabeprazol førte ikke til endring i plasmaeksponeringen for glasdegib (AUC_{inf} -forhold: 100,6 %). Samtidig administrering av glasdegib og syrereduserende midler (inkludert PPI-er, H_2 -reseptorantagonister og lokalt virkende antacida) er tillatt.

Substanser som kan redusere plasmakonsentrasjonen av glasdegib

CYP3A4-induktorer

Rifampicin, en sterk induktor av CYP3A4, administrert i en dose på 600 mg én gang daglig i 11 dager, reduserte gjennomsnitt av AUC_{inf} med 70 % og C_{max} med 35 % etter en enkeltdose glasdegib på 100 mg hos friske personer. Samtidig bruk av sterke CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenytoin og johannesurt) bør unngås, fordi de sannsynligvis reduserer plasmakonsentrasjonen av glasdegib.

Simuleringer med fysiologisk baserte farmakokinetiske modeller tyder på at samtidig administrering av efavirenz (en moderat induktor av CYP3A4) og glasdegib reduserte glasdegib AUC_{inf} med 55 % og C_{max} med 25 %. Samtidig bruk av moderate CYP3A4-induktorer (f.eks. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcillin) bør unngås, fordi også de kan redusere plasmakonsentrasjonen av glasdegib (se pkt. 4.4). Dersom samtidig bruk av moderate CYP3A4-induktorer ikke kan unngås, bør dosen av Daurismo økes (se pkt. 4.2).

Effekten av glasdegib på farmakokinetikken til andre legemidler

Farmakodynamiske interaksjoner

Legemidler man vet forlenger QT-intervallet

Glasdegib kan forlenge QT-intervallet. Derfor bør samtidig bruk av glasdegib og andre legemidler man vet forlenger QT-intervallet eller som kan inducere Torsades de pointes (som amiodaron, disopyramid, dofetilid, ibutilid, sotalol, kinidin, droperidol, haloperidol, metadon, moksifloksacin, pimozid), vurderes nøye (se pkt. 4.2 og 4.4).

Farmakokinetiske interaksjoner

Legemiddeltransportører

In vitro-studier tyder på at glasdegib i klinisk relevante konsentrasjoner kan hemme transport som er mediert av P-glykoprotein. (P-gp, gastrointestinalt) og brystkreftresistensprotein (BCRP, systemisk og gastrointestinalt). Substrater for P-gp (f.eks. digoksin) eller BCRP som har smal terapeutisk indeks, bør derfor brukes med forsiktighet i kombinasjon med glasdegib.

In vitro-studier av transportørhemming

In vitro-studier tyder på at glasdegib kan hemme (MATE)1 og MATE2K i klinisk relevante konsentrasjoner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / prevensjon hos menn og kvinner

Dersom fertile kvinner bruker Daurismo, skal de rådes til ikke å bli gravide. Graviditetsstatusen til kvinnelige pasienter som kan bli gravide, skal undersøkes før behandlingsstart. Dersom pasienten blir gravid mens hun bruker Daurismo, skal hun informeres om den potensielle faren for fosteret.

Virkningsmekanismen og funn fra dyrestudier av embryoføtal utvikling tyder på at Daurismo kan skade fosteret når det blir gitt under graviditet. Kvinner som kan bli gravide og som bruker dette legemidlet, skal alltid bruke sikker prevensjon under behandling med Daurismo og i minst 30 dager etter siste dose. Dersom en kvinnelig pasient blir gravid eller mistenker at hun er gravid under behandling med Daurismo eller i løpet av de første 30 dagene etter siste dose, skal hun informere legen sin umiddelbart (se pkt. 4.4).

Menn

Glasdegib kan forekomme i sæd. Mannlige pasienter skal ikke gjennomføre sæddonasjon under behandling med Daurismo og i minst 30 dager etter siste dose. Mannlige pasienter som har kvinnelige partnere, skal informeres om den potensielle risikoen for eksponering via sæd og rådes til alltid å bruke sikker prevensjon, inkludert kondom (eventuelt med spermicid), også etter vaskotomi, for å unngå å eksponere en gravid partner eller en kvinnelig partner som kan bli gravid, under behandling med Daurismo og i minst 30 dager etter siste dose. Mannlige pasienter skal informere legen sin umiddelbart dersom deres kvinnelige partner blir gravid under behandling med Daurismo eller i løpet av de første 30 dagene etter siste dose (se pkt. 4.4).

Graviditet

Det er ingen data på bruk av Daurismo hos gravide kvinner. Virkningsmekanismen og funn fra dyrestudier av embryoføtal utvikling tyder på at glasdegib kan skade fosteret dersom det blir administrert til en gravid kvinne (se pkt. 5.3). Daurismo er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon (se pkt. 4.4).

Amming

Det er ikke utført studier hos mennesker for å undersøke effekten av glasdegib på melkeproduksjonen, utskilling i morsmelk eller effektene på barn som ammes. Det er ikke kjent om glasdegib og dets metabolitter utskilles i morsmelk hos mennesker. På bakgrunn av muligheten for alvorlige bivirkninger av glasdegib hos barn som ammes, anbefales det å ikke amme under behandling med Daurismo og i minst én uke etter siste dose (se pkt. 5.3).

Fertilitet

På bakgrunn av prekliniske sikkerhetsfunn er det mulig at glasdegib svekker reproduksjonsevnen hos menn. Menn bør søke rådgivning om fertilitetsbevarende tiltak før behandling med Daurismo startes.

På bakgrunn av virkningsmekanismen er det mulig at Daurismo svekker fertiliteten hos kvinner (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Daurismo har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som tar Daurismo og opplever fatigue eller andre symptomer (f.eks. muskelkramper, smerte, kvalme) som påvirker evnen til å reagere normalt, må utvise forsiktighet når de kjører bil eller bruker maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den totale sikkerhetsprofilen til Daurismo er basert på data fra kliniske studier, inkludert Studie 1 med 84 pasienter med AML (N = 75) og høyrisiko MDS (N = 9). Median eksponering for Daurismo for hele datasettet var 75,5 dager.

De hyppigst rapporterte bivirkningene ($\geq 20\%$) hos pasienter som fikk Daurismo, var anemi (45,2 %), blødninger (45,2 %), febril nøytropeni (35,7 %), kvalme (35,7 %), nedsatt appetitt (33,3 %), utmattelse (30,9 %), muskelkramper (30,9 %), trombocytopeni (30,9 %), feber (29,7 %), diaré (28,5 %), lungebetennelse (28,5 %) smaksforstyrrelse (26,1 %), perifert ødem (26,1 %), forstoppelse (25 %), magesmerter (25 %), utslett (25 %), dyspné (25 %), oppkast (21,4 %) og vekttap (20,2 %).

De hyppigst rapporterte bivirkningene som førte til dosereduksjon hos pasienter som fikk Daurismo, var muskelkramper (4,7 %), utmattelse (3,5 %), febril nøytropeni (3,5 %), anemi (2,3 %), trombocytopeni (2,3 %) og forlenget QT-intervall på elektrokardiogram (2,3 %). De hyppigst rapporterte bivirkningene som førte til permanent seponering hos pasienter som fikk Daurismo, var lungebetennelse (5,9 %), febril nøytropeni (3,5 %) og kvalme (2,3 %).

Bivirkningstabell

Tabell 6 viser bivirkninger rapportert med Daurismo. Bivirkningene er oppført etter organklasser og frekvenskategori. Frekvenskategoriene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$) og vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende frekvens av alle grader.

Tabell 6: Bivirkninger rapportert i kliniske studier (N = 84)

Organklasser	Foretrukket term	Alle grader		
		Frekvens	Alle grader (%)	Grad ≥ 3 (%)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Lungebetennelse	Svært vanlige	28,5	23,8
	Sepsis	Vanlige	5,9	5,9
	Urinveisinfeksjon	Vanlige	5,9	1,1
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi	Svært vanlige	45,2	41,6
	Febril nøytropeni	Svært vanlige	35,7	35,7
	Trombocytopeni	Svært vanlige	30,9	30,9
	Nøytropeni	Svært vanlige	15,4	11,9
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Nedsatt appetitt	Svært vanlige	33,3	3,5
Nevrologiske sykdommer	Smaksforstyrrelse ^a	Svært vanlige	26,1	0
Hjertesykdommer	Forlenget QT-intervall på elektrokardiogram ^b	Vanlige	8,3	3,5
	Atrieflimmer	Vanlige	7,1	2,3

Organklasser	Foretrukket term	Alle grader		
		Frekvens	Alle grader (%)	Grad ≥ 3 (%)
Karsykdommer	Blødninger ^c	Svært vanlige	45,2	11,9
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné	Svært vanlige	25	7,1
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Svært vanlige	35,7	2,3
	Diaré	Svært vanlige	28,5	4,7
	Forstoppelse	Svært vanlige	25	1,1
	Magesmerter ^d	Svært vanlige	25	0
	Oppkast	Svært vanlige	21,4	2,3
	Stomatitt	Vanlige	4,7	0
Hud- og underhudssykdommer	Utslett ^e	Svært vanlige	25	2,3
	Alopeci	Svært vanlige	10,7	0
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelkramper ^f	Svært vanlige	30,9	5,9
	Artralgi	Svært vanlige	11,9	0
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue	Svært vanlige	30,9	14,2
	Vekttap	Svært vanlige	20,2	2,3
	Feber	Svært vanlige	29,7	2,3
	Perifert ødem	Svært vanlige	26,1	0
Undersøkelser	Redusert antall blodplater	Svært vanlige	16,6	16,6
	Redusert antall hvite blodceller	Svært vanlige	15,4	13
	Redusert antall nøytrofile	Svært vanlige	13	13

^a. Smaksforstyrrelse omfatter følgende foretrukne termer: dysgeusi, ageusi.

^b. Forlenget QT-intervall på elektrokardiogram omfatter følgende foretrukne termer: forlenget QT-intervall på elektrokardiogram, ventrikkeltakykardi.

^c. Blødninger omfatter følgende foretrukne termer: petekkier, epistakse, kontusjon, hematom, intrakraniell blødning, purpura, rektalblødning, analblødning, ekkymose, gastrointestinal blødning, tannkjøttblødning, hematuri, blødning, munnblødning, cerebral blødning, konjunktival blødning, øyekontusjon, øyebødning, gastrisk blødning, hematemese, hemoptyse, hemorroidal blødning, hematom på implantatsted, blødning på injeksjonssted, retroperitonealt hematom, subaraknoidal blødning, trombotisk trombocytopenisk purpura, blødning fra luftørret, blødning fra urinørret.

^d. Magesmerter omfatter følgende foretrukne termer: magesmerter, smerter i øvre del av magen, smerter i nedre del av magen.

^e. Utslett omfatter følgende foretrukne termer: erytem, pruritus, utslett, makuløst utslett, makulopapuløst utslett, pruritisk utslett.

^f. Muskelkramper omfatter følgende foretrukne termer: ufrivillige muskelkontraksjoner, muskelkramper, muskelstramhet, muskelskjelettsmerter, myalgi.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Muskelkramper

I Studie 1 ble muskelkramper (alle grader) rapportert hos 22,6 % av pasientene i gruppen på Daurismo og lavdosert cytarabin mot 4,8 % i gruppen på kun lavdosert cytarabin. Muskelkramper grad 3 og 4 ble rapportert hos 4,7 % av pasientene i gruppen på Daurismo og lavdosert cytarabin mot ingen i gruppen på kun lavdosert cytarabin.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes ikke noe spesifikt antidot mot Daurismo. Overdosering av Daurismo skal håndteres med symptomatisk behandling og EKG-overvåking.

I kliniske studier har glasdegib vært administrert i doser på opptil 640 mg/dag. Rapporterte dosebegrensende toksisiteter var kvalme, oppkast, dehydrering, hypotensjon, utmattelse, svimmelhet, hypoksi, pleuraeffusjon og perifert ødem.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01XJ03

Virkningsmekanisme

Glasdegib hemmer Hedgehog-signalveien (Hh-signalveien) ved å bindes til transmembranproteinet SMO (Smoothed). Dette fører til redusert aktivitet av GLI (Glioma-Associated Oncogene) transkripsjonsfaktor og redusert nedstrøms signalering. Hh-signalveien er nødvendig for å opprettholde populasjonen av leukemiske stamceller (LSC). Ved at glasdegib binder til og hemmer SMO reduseres GLI1-nivået i AML-celler og dermed AML-cellers evne til å initiere leukemi. Hh-signalveien er også involvert i resistens mot kjemoterapi og målrettet terapi. I en preklinisk modell av AML førte glasdegib i kombinasjon med lavdosert cytarabin til høyere grad av hemmet tumorvekst enn kun glasdegib eller kun lavdosert cytarabin. Virkningsmekanismen til kombinasjonen er imidlertid ikke fullstendig klarlagt.

Kardiologisk elektrofysiologi

Forlenget QT-intervall korrigert for hjertefrekvens (QTc) har vært observert hos pasienter som ble behandlet med Daurismo ved en supratherapeutisk dose på > 270 mg. Effekten av glasdegib på korrigert QT-intervall ble undersøkt i en randomisert, enkeltdose, dobbeltblindet, 4-veis crossover, placebo- og åpen moksifloksasin-kontrollert studie i 36 friske deltakere. Ved terapeutiske plasmakonsentrasjoner (oppnådd med en enkeltdose på 150 mg) var den største placebo- og baselinejusterte endringen av korrigert QT-intervall på 8,03 msek (90 % KI: 5,85, 10,22 msek). Ved omtrent to ganger terapeutisk konsentrasjon (supratherapeutisk, oppnådd med en enkeltdose på 300 mg) var QTc-endringen 13,43 msek (95 % KI: 11,25, 15,61 msek). Moksifloksasin (400 mg), som ble brukt som positiv kontroll, ga en gjennomsnittlig QTc-endring fra baseline på 13,87 msek. Ingen av deltakerne oppfylte det kategoriske kriteriet på et absolutt korrigert QT-intervall på ≥ 480 msek eller en økning av korrigert QT-intervall fra baseline på ≥ 30 msek etter noen av behandlingene. Ingen av EKG-avvikene ble betraktet som klinisk signifikante eller rapportert som bivirkninger av utprøveren (se pkt. 4.4).

Seriemålinger av EKG i triplikater ble i tillegg innhentet etter en enkeltdose og gjentatte doser for å vurdere effekten av kun glasdegib på korrigert QT-intervall hos 70 pasienter med fremskreden kreft (5 mg til 640 mg én gang daglig). Basert på eksponering-respons-analysen var estimert gjennomsnittlig endring av QTc fra baseline 5,30 msek (95 % KI: 4,40, 6,24 msek) ved gjennomsnittlig observert $C_{\max}$ ved steady-state etter administrering av den anbefalte dosen av glasdegib på 100 mg én gang daglig.

Klinisk effekt og sikkerhet

Daurismo i kombinasjon med lavdosert cytarabin ble undersøkt i en randomisert, åpen, fase 2 multisenter-studie (Studie 1) med totalt 132 pasienter, som inkluderte 116 pasienter med tidligere ubehandlet *de novo* eller sekundær AML, som ikke var kandidater for intensiv kjemoterapi definert på

bakgrunn av ett av følgende kriterier: a) alder ≥ 75 år, b) alvorlig hjertesykdom, c) ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) funksjonsstatus ved baseline på 2, eller d) baseline serumkreatinin $> 1,3$ mg/dl. Pasientene ble randomisert i forholdet 2:1 til å motta Daurismo (100 mg oralt én gang daglig) og lavdosert cytarabin (20 mg subkutan to ganger daglig på dag 1 til 10 i 28-dagerssyklus) (n = 78) eller kun lavdosert cytarabin (n = 38) i 28-dagerssyklus til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Pasientene ble stratifisert ved randomisering etter prognostisk risikofaktor (gunstig/intermediær eller ugunstig) basert på cytogenetikk.

Baselinedemografi og sykdomskaraktistikk er vist i tabell 7. De to behandlingsgruppene var generelt balansert med hensyn til baselinedemografi og sykdomskaraktistikk. På tvers av gruppene hadde 40 % av AML-pasientene ugunstig cytogenetisk risiko og 60 % hadde gunstig/intermediær cytogenetisk risiko.

Effekt ble fastslått i form av forbedring i totaloverlevelse (OS, definert fra randomiseringdato til død uansett årsak) i gruppen på Daurismo og lavdosert cytarabin, sammenlignet med gruppen på kun lavdosert cytarabin. Etter en median oppfølging på omtrent 20 måneder, hvor 81 % døde, var Daurismo og lavdosert cytarabin bedre enn kun lavdosert cytarabin hos AML-pasienter (Figur 1). Effekteresultatene er vist i tabell 8.

Tabell 7. Baselinedemografi og sykdomskaraktistikk hos pasienter med AML

Demografi og sykdomskaraktistikk	Daurismo og lavdosert cytarabin (N = 78)	Kun lavdosert cytarabin (N = 38)
Demografi		
Alder		
Median (min, maks) (år)	77 (64, 92)	76 (58, 83)
≥ 75 år N (%)	48 (62)	23 (61)
Kjønn, N (%)		
Mann	59 (76)	23 (61)
Kvinne	19 (24)	15 (39)
Etnisitet, n (%)		
Hvit	75 (96)	38 (100)
Svart eller afroamerikansk	1 (1)	0 (0)
Asiatisk	2 (3)	0 (0)
Sykdomskaraktistikk		
Sykdomshistorikk, N (%)		
<i>De novo</i> AML	38 (49)	18 (47)
Sekundær AML	40 (51)	20 (53)
Tidligere bruk av hypometylerende middel (decitabin eller azacitidin), N (%)	11 (14)	6 (16)
ECOG PS^a, N (%)		
0 til 1	36 (46)	20 (53)
2	41 (53)	18 (47)
Status for cytogenetisk risiko, N (%)		
Gunstig/ Intermediær	49 (63)	21 (55)
Ugunstig	29 (37)	17 (45)
Alvorlig hjertesykdom ved baseline, N (%)	52 (67)	20 (53)
Serumkreatinin ved baseline $> 1,3$ mg/dl, N (%)	15 (19)	5 (13)

Forkortelser: AML = akutt myelogen leukemi; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; N = antall pasienter.

^a Baseline ECOG PS ble ikke rapportert for én pasient i gruppen på Daurismo og lavdosert cytarabin.

Tabell 8. Effekresultater for AML i Studie 1

Endepunkt/studiepopulasjon	Daurismo og lavdosert cytarabin	Kun lavdosert cytarabin
OS i studiepopulasjonen med AML	N = 78	N = 38
Median overlevelse, måneder (95 % KI)	8,3 (4,7, 12,2)	4,3 (1,9, 5,7)
Hasardratio (95 % KI) ^a	0,463 (0,299, 0,717)	
p-verdi ^b	0,0002	
OS i studiepopulasjon med <i>de novo</i> AML	N = 38	N = 18
Median overlevelse, måneder (95 % KI)	6,6 (3,7, 12,4)	4,3 (1,3, 10,7)
Hasardratio (95 % KI) ^a	0,670 (0,362, 1,239)	
p-verdi ^b	0,0991	
OS i studiepopulasjon med sekundær AML	N = 40	N = 20
Median overlevelse, måneder (95 % KI)	9,1 (4,4, 16,5)	4,1 (1,5, 6,4)
Hasardratio (95 % KI) ^a	0,287 (0,151, 0,548)	
p-verdi ^b	< 0,0001	
Gruppen med gunstig/intermediær cytogenetisk risiko	N = 49	N = 21
Median overlevelse, måneder (95 % KI)	11,1 (7,1, 14,9)	4,4 (1,8, 8,7)
Hasardratio (95 % KI) ^a	0,417 (0,233, 0,744)	
p-verdi ^b	0,0011	
Gruppen med ugunstig cytogenetisk risiko	N = 29	N = 17
Median overlevelse, måneder (95 % KI)	4,4 (3,4, 9,1)	3,1 (1,1, 6,4)
Hasardratio (95 % KI) ^a	0,528 (0,273, 1,022)	
p-verdi ^b	0,0269	

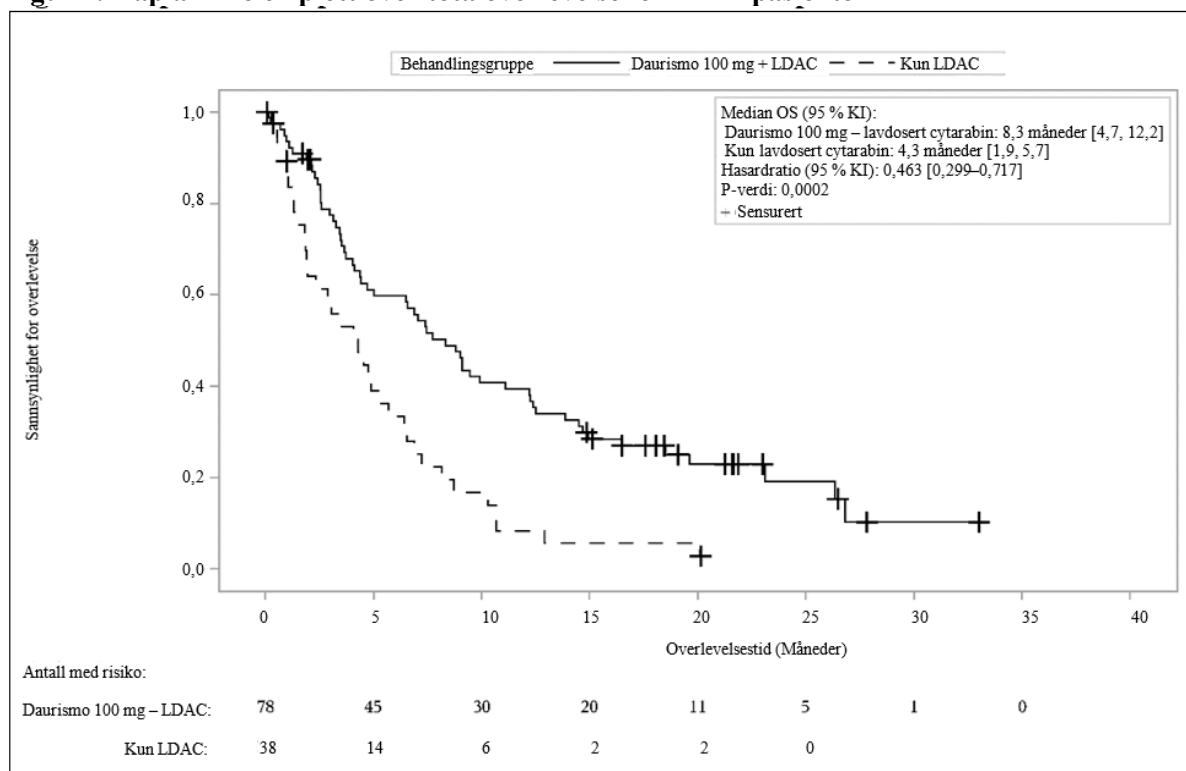
Forkortelser: AML = akutt myelogen leukemi; KI = konfidensintervall; N = antall pasienter;

OS = totaloverlevelse.

a. Hasardratio (Daurismo og lavdosert cytarabin / kun lavdosert cytarabin) basert på Cox Proportional hasardmodeller stratifisert etter prognosestratum.

b. 1-sidig p-verdi fra stratifisert log-rank-test basert på cytogenetisk risiko.

Figur 1. Kaplan-Meier-plott over totaloverlevelse for AML-pasienter



Forkortelser: KI = konfidensintervall; LDAC = lavdosert cytarabin; OS = totaloverlevelse.

Forbedret OS var konsistent på tvers av forhåndsspesifiserte undergrupper basert på cytogenetisk risiko.

Basert på utprøverrapportert respons ble det oppnådd en numerisk høyere rate for komplett respons (CR-rate) (definert som absolutt nøytrofilitall $\geq 1000/\mu\text{l}$, blodplatetall $\geq 100\,000/\mu\text{l}$, $< 5\%$ blastceller i beinmarg, transfusjonsuavhengig og ingen ekstramedullær sykdom) hos AML-pasienter i gruppen med Daurismo og lavdosert cytarabin (17,9 % [95 % KI: 9,4 %, 26,5 %]) kontra gruppen med kun lavdosert cytarabin (2,6 % [95 % KI: 0,0 %, 7,7 %]).

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Daurismo i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved AML (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter en enkeltdose glasdegib på 100 mg oppnås raskt maksimal plasmakonsentrasjon, med median T_{max} på 2 timer. Etter gjentatte doser på 100 mg én gang daglig til steady-state varierte median T_{max} for glasdegib fra omtrent 1,3 timer til 1,8 timer.

Effekt av mat

Etter oral administrering av glasdegib-tabletter er gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet 77,1 % sammenlignet med intravenøs administrering. Administrering av glasdegib med et fettrikt, kaloririkt måltid førte til 16 % lavere eksponering (AUC_{inf}) sammenlignet med faste natten over. Effekten av mat på farmakokinetikken til glasdegib betraktes ikke som klinisk relevant. Glasdegib kan administreres med eller uten mat.

Etter en dose glasdegib på 100 mg én gang daglig var gjennomsnitt (variasjonskoeffisient, % CV) for glasdegib $C_{\max}$ 1252 ng/ml (44 %) og AUC_{τ} var 17210 ng•t/ml (54 %) hos pasienter med kreft.

Distribusjon

Glasdegib har en bindingsgrad til plasmaproteiner på 91 % *in vitro*. Gjennomsnittet (% CV) for tilsynelatende distribusjonsvolum (V_z/F) var 188 (20) l etter en enkeltdose glasdegib på 100 mg til pasienter med hematologiske maligniteter

Biotransformasjon

Den primære metaboliseringsveien til glasdegib består av N-demetylering, glukuronidering, oksidering og dehydrogenering. I plasma utgjorde N-desmetyl- og N-glukuronid-metabolittene til glasdegib henholdsvis 7,9 % og 7,2 % av den sirkulerende radioaktiviteten. Andre metabolitter i plasma utgjorde hver for seg < 5 % av den sirkulerende radioaktiviteten.

In vitro-interaksjonsstudier

In vitro CYP-hemming og -induksjon

In vitro-studier indikerer at glasdegib påvirkes av hemmere og induktorer av CYP3A4. Se pkt. 4.5 for ytterligere diskusjon av moderate CYP3A4-induktorer. En sterk hemmer av CYP3A4 økte gjennomsnittet av arealet under kurven ($AUC_{\inf}$) med ~2,4 ganger og maksimal plasmakonsentrasjon ($C_{\max}$) med 40 % etter en oral enkeltdose på 200 mg glasdegib hos friske personer. En sterk induktor av CYP3A4 reduserte gjennomsnittlig $AUC_{\inf}$ med 70 % og $C_{\max}$ med 35 % etter en enkeltdose på 100 mg glasdegib hos friske personer. Bruk av glasdegib med sterke induktorer bør unngås. Det må utvises forsiktighet ved samtidig administrering av glasdegib og sterke CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.5).

Eliminasjon

Gjennomsnittlig ($\pm$ SD) halveringstid i plasma for glasdegib var $17,4 \pm 3,7$ timer etter en enkeltdose glasdegib på 100 mg til pasienter. Geometrisk gjennomsnitt for oral clearance etter gjentatt dosering var 6,45 l/t. Etter oral administrering av 100 mg radiomerket glasdegib til friske personer ble gjennomsnittlig 48,9 % og 41,7 % av dosen med radiomerket forbindelse gjenvunnet fra henholdsvis urin og feces. Den totale gjennomsnittlige massebalansen for administrert radioaktivitet i urin og feces var 90,6 %. Uendret glasdegib var hovedkomponenten i humant plasma og utgjorde 69,4 % av den totale mengden legemiddelrelatert substans. Uendret glasdegib gjenvunnet fra urin og feces utgjorde henholdsvis 17,2 % og 19,5 % av dosen.

Linearitet/ikke-linearitet

Systemisk eksponering for glasdegib ved steady-state ($C_{\max}$ og AUC_{τ}) økte doseproporsjonalt over doseringsintervallet på 5 mg til 600 mg én gang daglig.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Data fra en dedikert farmakokinetisk studie har vist at plasmaeksposeringen for total glasdegib ($AUC_{\inf}$ og $C_{\max}$) var omtrent den samme hos personer med normal leverfunksjon og hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B), mens geometrisk gjennomsnitt av $AUC_{\inf}$ og $C_{\max}$ var henholdsvis 24 % og 42 % lavere ved alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) enn hos gruppen med normal leverfunksjon. Eksponering for ubundet glasdegib (ubundet $AUC_{\inf}$) var henholdsvis 18 % og 16 % høyere hos personer med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon enn hos personer med normal leverfunksjon. Maksimal eksponering for ubundet glasdegib (ubundet $C_{\max}$) var 1 % høyere ved moderat nedsatt leverfunksjon og 11 % lavere ved alvorlig nedsatt leverfunksjon enn hos pasienter med normal leverfunksjon. Disse endringene betraktes ikke som klinisk relevante.

Nedsatt nyrefunksjon

Data fra en dedikert farmakokinetisk studie med personer med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon indikerer at den totale eksponeringen for glasdegib (AUC_{inf}) økte med henholdsvis 105 % og 102 % ved moderat ($30 \text{ ml/min} \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min}$) og alvorlig ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min}$) nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med personer med normal ($\text{eGFR} \geq 90 \text{ ml/min}$) nyrefunksjon. Maksimal eksponering for glasdegib (C_{max}) økte med henholdsvis 37 % og 20 % hos personer med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Disse endringene betraktes ikke som klinisk relevante.

Eldre

Hos pasienter som ble behandlet med Daurismo og lavdosert cytarabin ($n = 88$; Studie 1), var 97,7 % av pasientene 65 år eller eldre og 60,2 % av pasientene 75 år eller eldre. I Studie 1 deltok det ikke tilstrekkelig mange pasienter yngre enn 65 år til at man kunne bestemme forskjeller i bivirkninger rapportert fra pasienter eldre enn 65 år.

Alder, etnisitet, kjønn og kroppsvekt

Det er begrenset data hos pasienter yngre enn 65 år. Farmakokinetiske populasjonsanalyser hos voksne pasienter ($n = 269$) tyder på at alder, kjønn, etnisitet eller kroppsvekt ikke har noen klinisk relevante effekter på farmakokinetikken til glasdegib.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Primære målorgan og funn i disse etter gjentatt oral administrering av glasdegib til rotter og hunder i opptil henholdsvis 26 og 39 uker, omfattet nyrer (degenerasjon/nekrose) hos rotte og hund, lever (nekrose/inflammasjon) kun hos hund, og testikler (degenerasjon), voksende fortenner (nekrose/brukne), voksende knokler (delvis til full lukking av epifysen) og perifere nerver (aksonal degenerasjon) kun hos rotte. Hos begge arter var det også kliniske observasjoner av alopesi, vekttap og muskeltremor/-rykninger, som er kjente klasseeffekter av SMO-hemmere. Disse systemiske toksisitetene var vanligvis doseavhengige og ble observert ved eksponering i området fra omtrent $< 0,03$ til 8 ganger den klinisk relevante eksponeringen, basert på preklinisk til klinisk sammenligning av observert ubundet AUC ved den anbefalte kliniske dosen på 100 mg én gang daglig.

Opptil 16 uker etter avsluttet behandling ble det observert fullstendig reversibel toksisitet i nyrer (degenerasjon/nekrose), perifere nerver (aksonal degenerasjon), seminiferøse tubuli (testikkeldegenerasjon) og kliniske observasjoner av muskeltremor/-rykninger, mens levertoksisiteten (nekrose/inflammasjon) viste seg å være delvis reversibel. Alopesi, knokkel- og tanneffekter samt hypospermatogenese i testiklene var ikke reversibelt. Dessuten viste telemetri QTc-forlengelse hos hunder ved en C_{max} for ubundet eksponering som var omtrent 4 ganger høyere enn observert C_{max} for ubundet eksponering ved den anbefalte kliniske dosen på 100 mg én gang daglig.

Glasdegib var ikke mutagent *in vitro* i Ames' test av revers bakteriemutasjon og var ikke klastogent i *in vitro*-testen av kromosomavvik i humane lymfocytter. Glasdegib var ikke klastogent eller aneugent i mikrokjernetest med rotter.

Det er ikke utført karsinogenitetsstudier av glasdegib.

I studier av toksisitet ved gjentatt dosering til rotter ble det observert funn i hanners reproduksjonskanaler som omfattet negative testikkelendringer ved glasdegibdoser på $\geq 50 \text{ mg/kg/dag}$ og som bestod av minimal til alvorlig hypospermatogenese karakterisert ved delvis til fullstendig tap av spermatogoni, spermatocytter og spermatider samt testikkeldegenerasjon. Hypospermatogenese var ikke reversibelt, mens testikkeldegenerasjon var reversibelt. Dosen som førte til testikkelbivirkninger hos hannrotter, ble identifisert som 50 mg/kg/dag , noe som ga en systemisk eksponering som var omtrent 8 ganger høyere enn observert human eksponering ved en dose på 100 mg én gang daglig (basert på ubundet AUC hos de respektive arter). Sikkerhetsmarginen for NOAEL (10 mg/kg/dag) er 0,6, noe som er lavere enn det som er klinisk relevant.

I toksisitetsstudier av embryoføtal utvikling hos rotter og kaniner var glasdegib svært fostertoksisk, vist ved full resorpsjon og/eller abort av fostre, og hadde teratogene effekter ved lavere dosenivåer. Teratogene effekter inkluderer kraniofaciale misdannelser, misdannede ekstremiteter, poter/tær, torso og hale, dilatert hjerne, feilplasserte/misdannede øyne, unormal hodeform, liten tunge, manglende gane, tenner og indre organer, mellomgulvsbrokk, ødem, persisterende truncus arteriosus, hjertefeil, manglende lunge, manglende trakea, avvikende ribbein og ryggvirvler, samt misdannede eller manglende strukturer i det appendikulære skjelett (spesielt rørknokler). Alvorlige utviklingsmessige misdannelser ble observert ved systemiske eksponeringer hos mordyret som var lavere enn relevant eksponering hos mennesker ved den anbefalte dosen på 100 mg én gang daglig.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Natriumstivelseglykolat
MikrokrySTALLinsk cellulose (E 460(i))
Kalsiumhydrogenfosfat (vannfritt) (E 341ii)
Magnesiumstearat (E 470b)

Filmdrasjering

Laktosemonohydrat
HyPROMellose (E 464)
Titandioksid (E 171)
Makrogol (E 1521)
Triacetin (E 1518)
Jernoksid, gult (E 172)
Jernoksid, rødt (E 172) (kun 100 mg tabletter)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blister av PVC (polyvinylklorid) som er forseglet med aluminiumsfolie og som inneholder 10 filmdrasjerte tabletter, eller boks av polyetylen med høy tetthet (HDPE) som har polypropylenkork og som inneholder 30 eller 60 filmdrasjerte tabletter.

Daurismo 25 mg filmdrasjerte tabletter

Én eske inneholder 60 filmdrasjerte tabletter i 6 blistere.
Én eske inneholder 60 filmdrasjerte tabletter i en HDPE-boks.

Daurismo 100 mg filmdrasjerte tabletter

Én eske inneholder 30 filmdrasjerte tabletter i 3 blistere.

Én eske inneholder 30 filmdrasjerte tabletter i en HDPE-boks.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Daurismo 25 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/20/1451/001

EU/1/20/1451/002

Daurismo 100 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/20/1451/003

EU/1/20/1451/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26 juni 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risikoprofilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

MT-innehaver skal sørge for at hvert medlemsland som markedsfører Daurismo, sørger for at alle menn via sin forskrivende lege får tildelt et pasientkort. Pasientkortet skal inneholde følgende elementer:

- Glasdegib kan forekomme i sæd og bærer en potensiell risiko for reproduksjonsevne og utviklingstoksisitet.
- Sikker prevensjon (kondom med spermicid dersom det er tilgjengelig) skal brukes selv etter vasketomi og i minst 30 dager etter den siste dosen på grunn av potensiell risiko for å eksponere kvinnelige partnere for glasdegib via sæd fra mannlige pasienter.
- Viktigheten av at kvinnelig pasient, kvinnelig partner eller mannlig pasient informerer legen så raskt som mulig ved mistanke om graviditet.
- En påminnelse om at sæd ikke skal doneres mens Daurismo tas og i 30 dager etter siste dose.

- Anbefalingen om at menn søker rådgivning om fertilitetsbevarende tiltak før behandling med glasdegib starter.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE – 25 MG TABLETTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Daurismo 25 mg filmdrasjerte tabletter
glasdegib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder glasdegibmaleat tilsvarende 25 mg glasdegib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose (se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1451/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Daurismo 25 mg

**17. SIKKERHETSAORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSAORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**ETIKETT PÅ BOKS– 25 MG TABLETTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Daurismo 25 mg filmdrasjerte tabletter
glasdegib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder glasdegibmaleat tilsvarende 25 mg glasdegib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose (se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1451/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Daurismo 25 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER – 25 MG TABLETTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Daurismo 25 mg tabletter
glasdegib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Pfizer Europe MA EEIG (som logoen til innehaveren av markedsføringstillatelsen)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE – 100 MG TABLETTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Daurismo 100 mg filmdrasjerte tabletter
glasdegib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver tablett inneholder glasdegibmaleat tilsvarende 100 mg glasdegib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose (se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1451/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Daurismo 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**ETIKETT PÅ BOKS – 100 MG TABLETTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Daurismo 100 mg filmdrasjerte tabletter
glasdegib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder glasdegibmaleat tilsvarende 100 mg glasdegib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose (se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/20/1451/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Daurismo 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER – 100 MG TABLETTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Daurismo 100 mg tabletter
glasdegib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Europe MA EEIG (som logoen til innehaveren av markedsføringstillatelsen)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Daurismo 25 mg filmdrasjerte tabletter Daurismo 100 mg filmdrasjerte tabletter glasdegib

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Daurismo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Daurismo
3. Hvordan du bruker Daurismo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Daurismo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Daurismo er og hva det brukes mot

Daurismo er et kreftlegemiddel som inneholder virkestoffet glasdegib.

Daurismo blir brukt sammen med et annet kreftlegemiddel som kalles cytarabin, til behandling av voksne med nylig diagnostisert blodkreft av typen akutt myelogen leukemi (AML).

Hvordan Daurismo virker

Ved AML lager kreftceller som kalles stamceller, konstant nye leukemiske kreftceller. Daurismo virker ved å blokkere en viktig prosess i disse stamcellene, som kalles Hedgehog-signalveien (Hh-signalveien). Det reduserer stamcellenes evne til å lage nye kreftceller. Ved å blokkere Hh-signalveien kan Daurismo også gjøre kreftceller mer følsomme overfor et kreftlegemiddel, cytarabin, som brukes til behandling av AML. Ved å kombinere Daurismo med legemidlet cytarabin, kan pasientens forventede levetid forlenges ved å minke kreftens vekst og muligens ved å øke celledød hos kreftcellene.

Dersom du har spørsmål om hvordan Daurismo virker, eller hvorfor du har fått forskrevet dette legemidlet, kan du spørre legen din.

2. Hva du må vite før du bruker Daurismo

Bruk ikke Daurismo

- dersom du er allergisk overfor glasdegib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (se avsnitt 6 "Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon").

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Daurismo:

- dersom du eller partneren din kan bli gravid (se avsnitt 2 "Graviditet, amming og fertilitet")
- dersom du noen gang har hatt forlenget QT-intervall (en endring i hjertets elektriske aktivitet som kan forårsake alvorlig hjerterytmie) eller vet at du har økt risiko for den tilstanden

- dersom du bruker andre legemidler som du har blitt fortalt kan forlenge QT-intervallet (se avsnitt 2 “Andre legemidler og Daurismo”)
- dersom blodprøver viser at du har unormale elektrolyttnivåer (f.eks. kalsium, magnesium, kalium)
- dersom du har nyreproblemer
- dersom du tidligere har hatt muskelkramper eller -svakhet.

Snakk med lege umiddelbart mens du tar dette legemidlet,

- dersom du har vondt i musklene eller har muskelkramper eller -svakhet som ikke kan forklares, under behandling med Daurismo. Legen må kanskje endre dosen din eller stoppe behandlingen midlertidig eller permanent.

Det må tas blodprøver før og under behandling for å undersøke elektrolytter, blodplater, nivå av kreatinkinase, nyre- og leverfunksjon i tillegg til elektrokardiogrammer.

Barn og ungdom

Daurismo skal ikke brukes av pasienter under 18 år.

Andre legemidler og Daurismo

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette omfatter reseptfrie legemidler og naturlegemidler. Dette skyldes at Daurismo kan påvirke måten enkelte andre legemidler virker på. Enkelte andre legemidler kan også påvirke måten Daurismo virker på.

Spesielt kan følgende legemidler øke risikoen for bivirkninger av Daurismo:

- boceprevir – et legemiddel som brukes mot hepatitt C.
- kobicistat, ritonavir, telaprevir – legemidler som brukes mot hivinfeksjon.
- itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol – legemidler som brukes mot soppiinfeksjon.
- troleandomycin – et legemiddel som brukes mot bakterieinfeksjon.
- konivaptan – et legemiddel som brukes for å regulere balansen mellom vann og salt.
- amiodaron, disopyramid, dofetilid, ibutilid, sotalol, kinidin – legemidler som brukes i behandling av hjerteproblemer.
- droperidol, haloperidol, pimozid – legemidler som brukes i behandling av psykotiske sykdommer.
- moksifloksacin – et legemiddel som brukes til behandling av visse typer bakterielle infeksjoner.
- metadon – et legemiddel brukt til behandling av smerter og for behandling av opioidavhengighet.

Følgende legemidler kan redusere effekten av Daurismo:

- karbamazepin, fenytoin – legemidler som brukes mot kramper eller anfall.
- rifampicin – et legemiddel som brukes mot tuberkulose (TB).
- johannesurt (*Hypericum perforatum*) – et urtepreparat som brukes mot lett depresjon og angst.
- enzalutamid – et legemiddel som brukes mot prostatakreft.
- mitotan – et legemiddel som brukes mot binyrekreft.
- bosentan – et legemiddel som brukes mot høyt blodtrykk.
- efavirenz, etravirin – legemidler som brukes mot hivinfeksjon.
- modafinil – et legemiddel som brukes mot søvnforstyrrelser.
- nafcillin, – et legemiddel som brukes mot visse typer bakterieinfeksjoner.
- digoksin – et legemiddel som brukes mot hjertesykdommer

Inntak av Daurismo sammen med mat og drikke

Du skal ikke drikke grapefruktjuice eller spise grapefrukt mens du behandles med Daurismo, fordi det kan endre mengden av Daurismo i kroppen din.

Graviditet, amming og fertilitet

Graviditet

Du må ikke bli gravid mens du tar Daurismo, og du skal ikke ta dette legemidlet dersom du er gravid. Daurismo kan forårsake alvorlige medfødte misdannelser hos foster eller føre til at et barn dør før fødselen.

Legen din vil gi deg mer informasjon om effektene av Daurismo på foster og vil ta en graviditetstest før du starter med dette legemidlet.

Snakk med legen din umiddelbart dersom du eller partneren din blir gravid eller tror du/hun er gravid, under behandling og i minst 30 dager etter siste dose med Daurismo. Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Prevensjon hos kvinner og menn

Kvinner

Du må alltid bruke sikker prevensjon mens du bruker Daurismo og i minst 30 dager etter siste dose med Daurismo. Snakk med legen din om prevensjonsmetoder som passer for deg og partneren din.

Menn

Menn må alltid bruke sikker prevensjon, inkludert kondomer (om mulig med sæddrepende middel), selv om de har hatt en vasktomi (sterilisering), mens de bruker Daurismo og i minst 30 dager etter siste dose med Daurismo.

Du skal ikke donere sæd på noe tidspunkt mens du bruker Daurismo og i minst 30 dager etter siste dose.

Denne informasjonen er oppsummert i pasientkortet ditt, som du vil få av legen ved forskrivning.

Amming

Du skal ikke amme mens du bruker Daurismo eller den første uken etter siste dose med Daurismo. Det er ikke kjent om Daurismo utskilles i morsmelk og kan skade barn som ammes.

Fertilitet

Daurismo kan påvirke menns og kvinners fertilitet. Snakk med legen din om fertilitetsbevarende tiltak før du bruker Daurismo.

Kjøring og bruk av maskiner

Dersom du føler deg trett eller opplever muskelkramper, smerter eller kvalme mens du behandles med Daurismo, må du være ekstra forsiktig når du kjører bil eller bruker maskiner.

Daurismo inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

Daurismo inneholder laktose

Dette legemidlet inneholder laktose (finnes i melk og melkeprodukter).

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemiddelet.

3. Hvordan du bruker Daurismo

Ta Daurismo én gang daglig på omtrent samme tidspunkt hver dag. Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er én tablett på 100 mg tatt gjennom munnen én gang daglig med eller uten mat.

Legen din kan redusere dosen eller stoppe behandlingen, enten midlertidig eller permanent dersom du:

- opplever bestemte bivirkninger mens du tar Daurismo (se avsnitt 4 “Mulige bivirkninger”)
- har avvikende blodprøver (se avsnitt 2 “Advarsler og foriktighetsregler”)
- tar legemidler som kan påvirke måten Daurismo fungerer (se avsnitt 2 “Andre legemidler og Daurismo”)

Dersom du kaster opp etter at du har tatt Daurismo

Dersom du kaster opp etter at du har tatt en dose med Daurismo, skal du ikke ta en ekstra dose. Bare ta neste dose til vanlig tid.

Dersom du tar for mye av Daurismo

Dersom du ved et uhell tar for mange tabletter, må du snakke med lege, apotek eller sykepleier umiddelbart. Du kan ha behov for medisinsk tilsyn.

Dersom du har glemt å ta Daurismo

Dersom du glemmer å ta en tablett, skal du ta den så snart du kommer på det, bortsett fra hvis det har gått mer enn 10 timer siden du egentlig skulle ha tatt den, da skal du hoppe over dosen. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Daurismo

Ikke slutt å ta Daurismo før legen din sier at du skal slutte.

Det er viktig å ta Daurismo hver dag, så lenge legen forskriver det til deg. Dersom du ikke kan ta legemidlet slik legen har forskrevet, eller dersom du føler at du ikke trenger det lenger, må du snakke med legen din umiddelbart.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Daurismo kan forårsake alvorlige skader på fosteret. Det kan også føre til at barnet dør før fødselen eller rett etter fødselen. Du må ikke bli gravid mens du bruker dette legemidlet (se avsnitt 2, “Hva du må vite før du bruker Daurismo”).

Andre bivirkninger av Daurismo, i kombinasjon med cytarabin, kan omfatte:

Svært vanlige: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer

- redusert mengde oksygenbærende kapasitet i blodet (lavt hemoglobin)
- mister blod (blødning)
- høyere kroppstemperatur enn normalt (feber)
- trang til å kaste opp (kvalme)
- nedsatt appetitt (anoreksi)
- muskelsmerter (myalgi)
- tretthet (fatigue)
- redusert antall blodplater i blodet (trombocytopeni)
- har løs eller vandig avføring (diaré)
- infeksjon i lungene slik at det blir vanskelig å puste (lungebetennelse)
- smaksforstyrrelser
- hevelse i armer og ben
- problemer med å tømme tarmen (forstoppelse)
- magesmerter
- utslett

- kortpustethet (dyspné)
- oppkast
- vekttap
- redusert antall hvite blodceller (leukopeni)
- redusert antall av en type hvite blodceller (nøytrofile) (nøytropeni)
- leddsmerter
- hårtap (alopesi)

Vanlige: kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer

- endringer i hjertets elektriske aktivitet (elektrokardiogram)
- hjertet slår for fort, for hardt eller hopper over slag (hjertebank)
- blodinfeksjon
- brennende følelse ved vannlating og hyppig og påtrengende behov for å late vannet (kan være symptomer på urinveisinfeksjon)
- munnirritasjon

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Daurismo

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterfolien eller boksen etter “EXP”. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette legemidlet dersom pakningen er skadet eller viser tegn på at den er åpnet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Daurismo

- Virkestoff er glasdegib.
Daurismo 25 mg filmdrasjerte tabletter: hver filmdrasjerte tablett inneholder glasdegibmaleat tilsvarende 25 mg glasdegib.
Daurismo 100 mg filmdrasjerte tabletter: hver filmdrasjerte tablett inneholder glasdegibmaleat tilsvarende 100 mg glasdegib.
- Andre innholdsstoffer er:
Tablettkjerne: natriumstivelseglykolat, mikrokrySTALLinsk cellulose, vannfritt kalsiumhydrogenfosfat og magnesiumstearat. Se avsnitt 2 “Daurismo inneholder natrium”.
Filmdrasjering: laktosemonohydrat, hypromellose, titandioksid, makrogol, triacetin, gult jernoksid og rødt jernoksid (kun 100 mg tabletter). Se avsnitt 2 “Daurismo inneholder laktose”.

Hvordan Daurismo ser ut og innholdet i pakningen

Filmdrasjert tablett (tablett).

Daurismo 25 mg filmdrasjerte tabletter

- Runde, gule, filmdrasjerte tabletter som er merket med "Pfizer" på den ene siden og "GLS 25" på den andre siden.
- Finnes i blistere med 10 tabletter. Hver pakning inneholder 60 tabletter, enten i 6 blistere eller i en plastboks.

Daurismo 100 mg filmdrasjerte tabletter

- Runde, lys oransje, filmdrasjerte tabletter som er merket med "Pfizer" på den ene siden og "GLS 100" på den andre siden.
- Finnes i blistere med 10 tabletter. Hver pakning inneholder 30 tabletter, enten i 3 blistere eller i en plastboks.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel. +356 21344610

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς 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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.