

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Daurismo 25 mg filmom obalené tablety
Daurismo 100 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Daurismo 25 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje glasdegib-maleát zodpovedajúci 25 mg glasdegibu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1,3 mg monohydrátu laktózy.

Daurismo 100 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje glasdegib-maleát zodpovedajúci 100 mg glasdegibu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Daurismo 25 mg filmom obalené tablety

7 mm okrúhla, žltá filmom obalená tableta s označením „Pfizer“ na jednej strane a „GLS 25“ na druhej strane.

Daurismo 100 mg filmom obalené tablety

11 mm okrúhla, svetlooranžová filmom obalená tableta s označením „Pfizer“ na jednej strane a „GLS 100“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Daurismo je indikovaný v kombinácii s nízкодávkovaným cytarabínom na liečbu novodiagnostikovanej *de novo* alebo sekundárnej akútnej myeloblastovej leukémie (AML) u dospelých pacientov, ktorí nie sú kandidátmi na štandardnú indukčnú chemoterapiu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Daurismo má predpisovať alebo má na jeho predpisovanie dohliadať výlučne lekár so skúsenosťami s používaním protinádorových liekov.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 100 mg glasdegibu jedenkrát denne v kombinácii s nízкодávkovaným cytarabínom (pozri časť 5.1). Glasdegib sa má podávať dovtedy, pokiaľ sa pozoruje klinický prínos pre pacienta.

Oneskorené alebo vynechané dávky glasdegibu

Ak je dávka vyvrátená, nemá sa podávať náhradná dávka. Pacienti majú počkať na ďalšiu naplánovanú dávku. Ak dôjde k vynechaniu alebo neužitiu dávky v obvyklom čase, má sa užiť čo najskôr, akonáhle si pacient spomenie. Pokiaľ však prešlo viac ako 10 hodín od naplánovaného času podania dávky, pacient vynechanú dávku nemá užívať. Pacienti nemajú užiť 2 dávky naraz, aby nahradili vynechanú dávku.

Úpravy dávkovania

Na základe individuálnej bezpečnosti a tolerancie sa môžu vyžadovať úpravy dávkovania. Ak je potrebné zníženie dávky, dávka glasdegibu sa má znížiť na 50 mg jedenkrát denne užívaných perorálne.

Usmernenia pre úpravy dávkovania a postupu pri špecifických nežiaducich reakciách sú uvedené v tabuľkách 1, 2, 3 a 4.

Nevyžadujú sa žiadne úpravy začiatkovej dávky na základe veku pacienta, jeho rasy, pohlavia ani telesnej hmotnosti (pozri časť 5.2).

Hodnotenie laboratórnych hodnôt a abnormalít QT intervalu pred začiatkom liečby

Pred začiatkom liečby a aspoň jedenkrát týždenne počas prvého mesiaca sa má vyhodnocovať kompletný krvný obraz, hladiny elektrolytov a funkcia obličiek a pečene (pozri časť 4.4).

Pred začiatkom liečby a potom, ak je to klinicky indikované (napr. ak sú hlásené svalové prejavy a príznaky; pozri časť 4.4), sa majú stanoviť hladiny sérovej kreatínkinázy (CK). Pred začiatkom liečby, približne týždeň po jej začiatku a následne jedenkrát mesačne po dobu ďalších dvoch mesiacov sa majú monitorovať elektrokardiogramy (EKG) za účelom hodnotenia predĺženia QT intervalu korigovaného vzhľadom na frekvenciu srdca (QTc) (pozri časť 4.4).

Tabuľka 1. Úprava dávkovania a postup pri nežiaducich reakciách – predĺženie QT intervalu (korigované predĺženie QT intervalu na aspoň 2 samostatných elektrokardiogramoch (EKG))

Nežiaduca reakcia: Predĺženie QT intervalu na EKG	Odporúčania pre úpravu dávkovania a postup
Korigovaný QT interval medzi 480 ms až 500 ms	Zhodnoťte hladiny elektrolytov a elektrolyty doplňte tak, ako je klinicky indikované. Skontrolujte a upravte súbežne podávané lieky so známym účinkom predlžujúcim QT interval (pozri časť 4.5). Monitorujte EKG aspoň jedenkrát týždenne po dobu 2 týždňov od úpravy predĺženia QT intervalu na hodnotu 480 ms alebo nižšiu.
Korigovaný QT interval väčší ako 500 ms	Zhodnoťte hladiny elektrolytov a elektrolyty doplňte tak, ako je klinicky indikované. Skontrolujte a upravte súbežne podávané lieky so známym účinkom predlžujúcim QT interval (pozri časť 4.5). Prerušte liečbu Daurismom. Obnovte podávanie Daurisma v zníženej dávke 50 mg jedenkrát denne, keď sa korigovaný QT interval vráti na hodnotu v rozsahu 30 ms od začiatkovej hodnoty alebo na hodnotu 480 ms či nižšiu.

	Monitorujte EKG aspoň jedenkrát týždenne po dobu 2 týždňov od úpravy predĺženia QT intervalu. Zvážte opätovné zvýšenie dávky Daurisma na 100 mg denne, ak je možné identifikovať inú etiológiu predĺženia QT intervalu.
Predĺženie korigovaného QT intervalu a život ohrozujúca arytmia	Natrvalo ukončíte liečbu Daurismom.

Tabuľka 2. Úprava dávkovania a postup pri zvýšení hladiny CK a nežiaducich udalostiach týkajúcich sa svalov

Nežiaduca reakcia: Závažnosť zvýšenia hladiny CK	Odporúčania pre úpravu dávkovania a postup
Stupeň 1 [zvýšenie hladiny CK > ULN – 2,5 x ULN]	Pokračujte v liečbe Daurismom v rovnakej dávke a každý týždeň monitorujte hladiny CK, pokiaľ nedôjde k návratu na začiatočnú hodnotu, a následne každý mesiac. Monitorujte zmeny svalových príznakov, pokiaľ nedôjde k návratu do pôvodného stavu. Pravidelne kontrolujte funkciu obličiek (sérový kreatinín) a uistite sa, že je pacient dostatočne hydratovaný.
Stupeň 2 bez poruchy funkcie obličiek (sérový Cr ≤ ULN) [zvýšenie hladiny CK > 2,5 x ULN – 5 x ULN]	Prerušte liečbu Daurismom a monitorujte hladiny CK každý týždeň, pokiaľ nedôjde k návratu na začiatočnú hodnotu. Monitorujte zmeny svalových príznakov, pokiaľ nedôjde k návratu do pôvodného stavu. Po dosiahnutí pôvodného stavu obnovte liečbu Daurismom v rovnakej dávke a vyšetrite hladiny CK každý mesiac. Pravidelne kontrolujte funkciu obličiek (sérový kreatinín) a uistite sa, že je pacient dostatočne hydratovaný. Ak sa príznaky znovu objavia, prerušte liečbu Daurismom, pokiaľ nedôjde k návratu do pôvodného stavu. Znova obnovte liečbu Daurismom v dávke 50 mg denne a dodržiavajte rovnaké odporúčania pre monitorovanie. Ak príznaky pretrvávajú, zvážte ukončenie liečby Daurismom.
Stupeň 3 alebo 4 bez poruchy funkcie obličiek (sérový Cr ≤ ULN) [3. stupeň (zvýšenie hladiny CK > 5 x ULN – 10 x ULN)] [4. stupeň (zvýšenie hladiny CK > 10 x ULN)]	Prerušte liečbu Daurismom a monitorujte hladiny CK každý týždeň, pokiaľ nedôjde k návratu na začiatočnú hodnotu. Monitorujte zmeny svalových príznakov, pokiaľ nedôjde k návratu do pôvodného stavu. Pravidelne kontrolujte funkciu obličiek (sérový kreatinín) a uistite sa, že je pacient dostatočne hydratovaný. Ak funkcia obličiek nie je porušená a hladina CK sa vráti na začiatočnú hodnotu, zvážte obnovenie liečby Daurismom v dávke 50 mg denne. Hladiny CK sa majú vyšetrovať každý týždeň po dobu 2 mesiacov po opätovnom obnovení liečby Daurismom a následne každý mesiac.

Stupeň 2, 3 alebo 4 s poruchou funkcie obličiek (sérový Cr > ULN podľa CTCAE 4.0)	Ak funkcia obličiek je porušená, prerušte liečbu Daurismom, uistite sa, že je pacient dostatočne hydratovaný a zhodnoťte iné sekundárne príčiny poruchy funkcie obličiek. Týždenne monitorujte hladiny CK a sérového kreatinínu, pokiaľ sa nevrátia na začiatočnú hodnotu. Monitorujte zmeny svalových príznakov, pokiaľ nedôjde k návratu do pôvodného stavu. Ak sa hladiny CK a sérového kreatinínu vrátia na začiatočnú hodnotu, zvážte obnovu liečby Daurismom v dávke 50 mg denne a každý týždeň vyšetrite hladiny CK po dobu 2 mesiacov a následne každý mesiac. V opačnom prípade natrvalo ukončíte liečbu.
---	---

Skratky: CK = kreatínkináza; Cr = kreatinín; ULN = horný limit normálu; CTCAE = bežné terminologické kritériá nežiaducich udalostí.

Tabuľka 3. Úprava dávkovania a postup pri nežiaducich reakciách – hematologická toxicita

Nežiaduca reakcia:	Odporúčania pre úpravu dávkovania a postup
Hematologická toxicita	
Počet krvných doštičiek nižší ako $10 \times 10^9/l$ po dobu viac ako 42 dní bez prítomnosti ochorenia	Natrvalo ukončíte liečbu Daurismom a nízкодávkovaným cytarabínom.
Počet neutrofilov nižší ako $0,5 \times 10^9/l$ po dobu viac ako 42 dní bez prítomnosti ochorenia	Natrvalo ukončíte liečbu Daurismom a nízкодávkovaným cytarabínom.

Tabuľka 4. Úprava dávkovania a postup pri nežiaducich reakciách – nehematologická toxicita

Nežiaduca reakcia: Nehematologická toxicita	Odporúčania pre úpravu dávkovania a postup
	Ak je nežiaduca reakcia pripisovaná nízкодávkovanému cytarabínu a nie Daurismu, možno upraviť dávku nízкодávkovaného cytarabínu a pokračovať v dávkovaní Daurisma.
Stupeň 3*	Pokiaľ sa príznaky nezlepšia na stupeň ≤ 1 alebo sa nevrátia na začiatočnú hodnotu, prerušte liečbu Daurismom a/alebo nízкодávkovaným cytarabínom. Obnovte liečbu Daurismom v rovnakej alebo zníženej dávke 50 mg. Obnovte liečbu nízкодávkovaným cytarabínom v rovnakej alebo zníženej dávke 15 mg či 10 mg. Ak sa toxicita znova objaví, ukončíte liečbu Daurismom a/alebo nízкодávkovaným cytarabínom.[†]
Stupeň 4*	Pokiaľ sa príznaky nezlepšia na stupeň ≤ 1 alebo sa nevrátia na začiatočnú hodnotu, prerušte liečbu Daurismom. Po vyliečení obnovte liečbu Daurismom v dávke 50 mg alebo podľa rozhodnutia predpisujúceho lekára ukončíte liečbu.

* Stupne podľa CTCAE 4.0: Stupeň 1 je mierny, stupeň 2 je stredne závažný, stupeň 3 je závažný, stupeň 4 je život ohrozujúci.

† Ak sa prijme rozhodnutie o trvalom ukončení liečby nízкодávkovaným cytarabínom, liečba Daurismom sa má tiež ukončiť, okrem prípadov, kedy má daný pacient klinický prínos z liečby Daurismom a toleruje ju. Skratky: CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) = bežné terminologické kritériá nežiaducich účinkov.

Úprava dávkovania pri súbežnom používaní so stredne silnými induktormi CYP3A4

Je potrebné vyhýbať sa súbežnému používaniu Daurisma a stredne silných induktorov CYP3A4. Ak sa súbežnému používaniu stredne silných induktorov CYP3A4 nedá vyhnúť, dávka Daurisma sa má zvýšiť, pokiaľ to pacient znáša, podľa tabuľky 5. Po 7 dňoch po vynechaní stredne silného induktora CYP3A4 sa má obnoviť dávka Daurisma užívaná pred začiatkom podávania stredne silného induktora CYP3A4 (pozri časť 4.5).

Tabuľka 5. Odporúčania pre úpravy dávkovania Daurisma pri súbežnom používaní so stredne silnými induktormi CYP3A4

Aktuálna dávka	Upravená dávka
100 mg perorálne jedenkrát denne	200 mg perorálne jedenkrát denne
50 mg perorálne jedenkrát denne	100 mg perorálne jedenkrát denne

Osobitné skupiny populácie

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene sa neodporúčajú žiadne úpravy dávkovania (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek sa neodporúčajú žiadne úpravy dávkovania. U pacientov vyžadujúcich hemodialýzu nie sú dostupné žiadne údaje (pozri časť 5.2).

Starší pacienti (vo veku ≥ 65 rokov)

U starších pacientov sa nevyžadujú žiadne úpravy dávkovania (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Daurisma u pediatrickej populácie (vek < 18 rokov) neboli stanovené.

Daurismo sa nemá používať u pediatrickej populácie, pretože sa neočakáva významný liečebný prínos prevažujúci nad existujúcimi liečbami pre pediatrických pacientov (pozri časť 5.1).

Spôsob podávania

Daurismo je na perorálne použitie. Môže sa užívať s jedlom alebo bez jedla.

Pacientov treba vyzvať, aby užívali dávku každý deň približne v rovnakom čase.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Embryofetálna toxicita

Na základe mechanizmu účinku a zistení z embryofetálnych štúdií vývojovej toxicity u zvierat môže Daurismo spôsobiť úmrtie embrya alebo plodu či závažné vrodené chyby, keď sa podáva gravidným ženám. Gravidné ženy majú byť poučené o možnom riziku pre plod (pozri časť 4.6).

Daurismo sa nemá podávať počas gravidity ani u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu. Pred začiatkom liečby Daurismom je potrebné vylúčiť graviditu u pacientok vo fertilnom veku. Ženy vo fertilnom veku majú byť poučené o tom, aby počas liečby Daurismom a aspoň 30 dní po poslednej dávke vždy používali účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.6).

Muži

Glasdegib môže byť prítomný v sperme. Pacienti, ktorí majú partnerky, majú byť poučení o možnom riziku expozície prostredníctvom spermy a o tom, že majú počas liečby Daurismom a aspoň 30 dní po poslednej dávke vždy používať účinnú antikoncepciu vrátane kondómu (so spermicídmi, ak je to možné), a to aj v prípade, že sú po vazektómii, aby sa predišlo expozícii gravidnej partnerky alebo partnerky vo fertilnom veku (pozri časť 4.6).

Ak pacientka alebo partnerka pacienta otehotnie alebo má podozrenie na tehotenstvo počas liečby Daurismom alebo počas 30 dní od poslednej dávky, musí o tom ihneď informovať svojho poskytovateľa zdravotnej starostlivosti (pozri časť 4.6).

Na základe predklinických zistení ohľadom bezpečnosti má glasdegib potenciál narušiť reprodukčnú funkciu u mužov. Muži sa majú poradiť o účinnej ochrane plodnosti pred začiatkom liečby Daurismom (pozri časť 4.6).

Predĺženie QT intervalu

V randomizovanej štúdii (štúdia 1) u pacientov s AML a vysokorizikovým MDS (myelodysplastickým syndrómom) liečených Daurismom a nízкодávkovaným cytarabínom oproti samostatnému nízкодávkovanému cytarabínu bolo hlásené predĺženie QT intervalu na EKG stupňa 3/4 u 3,5 % pacientov liečených Daurismom v kombinácii s nízкодávkovaným cytarabínom oproti 2,4 % pacientov liečených samostatným nízкодávkovaným cytarabínom.

Elektrolyty sa majú vyhodnocovať pred začiatkom liečby Daurismom, aspoň jedenkrát týždenne počas prvého mesiaca a následne jedenkrát mesačne po dobu trvania liečby. Abnormality elektrolytov sa majú upraviť.

Majú sa zhodnotiť súbežne podávané lieky. Majú sa zvážiť alternatívy liekov, ktoré majú známy účinok predlžujúci QT interval a/alebo majú potenciál byť silnými inhibítormi CYP3A4.

Pred začiatkom liečby Daurismom, približne týždeň po jej začiatku a následne jedenkrát mesačne po dobu ďalších dvoch mesiacov sa má monitorovať EKG za účelom hodnotenia predĺženia QTc intervalu. U pacientov s kongenitálnym syndrómom dlhého QT intervalu, kongestívnym srdcovým zlyhávaním, abnormalitami elektrolytov alebo užívajúcich lieky, pri ktorých je známe, že predlžujú QT interval, sa odporúča častejšie monitorovanie EKG. Ak je EKG abnormálne, má sa zopakovať. Abnormality sa majú riešiť okamžite a majú sa zvážiť úpravy dávkovania (pozri časti 4.2 a 4.5).

Monitorovanie krvného obrazu a funkcie pečene

Pred začiatkom liečby a aspoň jedenkrát týždenne počas prvého mesiaca sa má vyhodnocovať kompletný krvný obraz a funkcia pečene. Potom sa má monitorovať funkcia pečene a krvný obraz, ak je to klinicky indikované, ale aspoň jedenkrát mesačne. V prípade pečenej alebo hematologickej toxicity môže byť potrebná úprava dávky (pozri časť 4.2).

Nežiaduce udalosti týkajúce sa svalov

V štúdií 1 boli svalové spazmy pozorované u 22,6 % pacientov liečených Daurismom s nízкодávkovaným cytarabínom oproti 4,8 % pacientov liečených samostatným nízкодávkovaným cytarabínom.

Všetci pacienti začínajúci liečbu Daurismom musia byť informovaní o riziku nežiaducich udalostí týkajúcich sa svalov. Musia byť inštruovaní, že majú ihneď hlásiť akúkoľvek nevysvetliteľnú bolesť, citlivosť alebo slabosť svalov vyskytujúcu sa počas liečby Daurismom, alebo ak príznaky pretrvávajú po ukončení liečby.

Pred začiatkom liečby Daurismom a potom podľa klinických indikácií (napr. ak sú hlásené svalové prejavy a príznaky) sa majú stanoviť hladiny sérovej CK. Odporúča sa zaviesť postupy pri zvýšení hladiny CK na vysoký stupeň na základe súčasných štandardov lekárskej praxe a dodržiavať príslušné odporúčané liečebné postupy. Majú sa nasledovať odporúčania pre úpravu dávkovania a postup (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Pacienti s existujúcou poruchou funkcie obličiek alebo rizikovými faktormi renálnej dysfunkcie sa majú pozorne monitorovať. Funkcia obličiek sa má zhodnotiť pred začiatkom liečby a aspoň jedenkrát týždenne po dobu prvého mesiaca liečby Daurismom. Počas trvania liečby sa majú jedenkrát mesačne monitorovať hladiny elektrolytov a funkcia obličiek (pozri časť 4.2).

Pomocné látky

Laktózová intolerancia

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na farmakokinetiku glasdegibu

In vitro zodpovedá CYP3A4 za väčšinu vyčerpania glasdegibu a prispieva k tvorbe ďalších menej významných oxidačných metabolitov. CYP2C8 a UGT1A9 zohrávajú v metabolizme glasdegibu malú úlohu.

Látky, ktoré môžu zvýšiť koncentráciu glasdegibu v plazme

Inhibítory CYP3A4

Ketokonazol, silný inhibítor CYP3A4, podávaný v dávke 400 mg jedenkrát denne po dobu 7 dní zvýšil priemernú plochu pod krivkou (AUC_{inf}) ~2,4-násobne a maximálnu koncentráciu v plazme (C_{max}) o 40 % po podaní jednej 200 mg perorálnej dávky glasdegibu u zdravých účastníkov.

Pri súbežnom podávaní silných inhibítorov CYP3A4 (napr. boceprevir, kobicistat, konivaptan, itraconazol, ketokonazol, posakonazol, telaprevir, troleandomycín, vorikonazol, ritonavir, grapefruit alebo grapefruitový džús) je potrebné dávať pozor, pretože môže dôjsť k zvýšeniu koncentrácie glasdegibu v plazme. Ak je to možné, odporúča sa výber alternatívneho súbežne podávaného lieku so žiadnym alebo minimálnym potenciálom pre inhibíciu CYP3A4 (pozri časť 4.4).

Lieky ovplyvňujúce pH žalúdka

Súbežné podávanie jednej 100 mg dávky glasdegibu nalačno s viacerými dávkami rabeprazolu, inhibítora protónovej pumpy (PPI), nevedlo k žiadnej zmene expozície glasdegibu v plazme (pomer AUC_{inf} : 100,6 %). Súbežné podávanie glasdegibu s látkami znižujúcimi kyslosť (vrátane PPI, antagonistov H_2 -receptora a lokálne pôsobiacich antacid) je povolené.

Látky, ktoré môžu znížiť koncentráciu glasdegibu v plazme

Induktory CYP3A4

Rifampicín, silný induktor CYP3A4, podávaný v dávke 600 mg jedenkrát denne počas 11 dní, znížil priemer AUC_{inf} o 70 % a C_{max} o 35 % po podaní jednej 100 mg dávky glasdegibu u zdravých účastníkov. Súbežnému používaniu so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicín, karbamazepín, enzalutamid, mitotán, fenytoín a ľubovník bodkovaný) sa má vyhnúť, keďže môžu pravdepodobne znížiť koncentrácie glasdegibu v plazme.

Simulácie využívajúce farmakokinetické modelovanie založené na fyziológii naznačujú, že súbežné podávanie efavirenzu (stredne silný induktor CYP3A4) s glasdegibom znížilo AUC_{inf} glasdegibu o 55 % a C_{max} o 25 %. Súbežnému používaniu stredne silných induktorov CYP3A4 (napr. bosentan, efavirenz, etravirín, modafinil, nafcilín) je potrebné sa vyhnúť, pretože tiež môžu znižovať koncentrácie glasdegibu v plazme (pozri časť 4.4). Ak sa súbežnému používaniu stredne silných induktorov CYP3A4 nedá vyhnúť, má sa zvýšiť dávka Daurisma (pozri časť 4.2).

Účinky glasdegibu na farmakokinetiku iných liekov

Farmakodynamické interakcie

Lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval

Glasdegib môže predlžovať QT interval. Preto sa má súbežné používanie glasdegibu s inými liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval alebo indukujú Torsades de Pointes (ako napríklad amiodarón, dizopyramid, dofetilid, ibutilid, sotalol, chinidín, droperidol, haloperidol, metadón, moxifloxacín, pimizid), dôkladne zvážiť (pozri časti 4.2 a 4.4).

Farmakokinetické interakcie

Transportéry liečiv

In vitro štúdie ukazujú, že glasdegib v klinicky relevantných koncentráciách môže mať potenciál inhibovať transport sprostredkovaný P-glykoproteínom (P-gp, gastrointestinálny [GI] trakt) a proteínom rezistencie karcinómu prsníka (z angl. breast cancer resistance protein, BCRP, systémovo a v GI trakte). Preto sa majú substráty P-gp (napr. digoxín) alebo BCRP s úzkym terapeutickým indexom v kombinácii s glasdegibom používať opatrne.

In vitro štúdie inhibície transportérov

In vitro štúdie ukázali, že glasdegib v klinicky významných koncentráciách môže mať potenciál inhibovať (MATE)1 a MATE2K.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Ak sa Daurismo používa u žien vo fertilnom veku, majú byť poučené, aby neotehotneli. Pred začiatkom liečby Daurismom je potrebné u pacientok vo fertilnom veku vylúčiť graviditu. Ak pacientka počas užívania Daurisma otehotnie, má byť oboznámená o možnom riziku pre plod.

Na základe mechanizmu účinku a zistení z embryofetálnych vývojových štúdií môže Daurismo spôsobiť poškodenie plodu, keď sa podáva gravidnej žene. Ženy vo fertilnom veku dostávajúce tento liek majú počas liečby Daurismom a aspoň 30 dní po poslednej dávke vždy používať účinnú antikoncepciu. Ak pacientka otehotnie alebo má podozrenie na graviditu počas liečby Daurismom alebo počas 30 dní od poslednej dávky, musí o tom ihneď informovať svojho poskytovateľa zdravotnej starostlivosti (pozri časť 4.4).

Muži

Glasdegib môže byť prítomný v sperme. Mužskí pacienti nesmú počas liečby Daurismom a aspoň 30 dní po poslednej dávke darovať spermu. Pacienti, ktorí majú partnerky, majú byť poučení o možnom riziku expozície prostredníctvom spermy a o tom, že majú počas liečby Daurismom a aspoň 30 dní po poslednej dávke vždy používať účinnú antikoncepciu vrátane kondómu (so spermicídmi, ak je to možné), a to aj v prípade, že sú po vazektómii, aby sa predišlo expozícii gravidnej partnerky alebo partnerky vo fertilnom veku. Mužskí pacienti musia okamžite informovať svojho poskytovateľa zdravotnej starostlivosti, ak ich partnerka otehotnie počas liečby Daurismom alebo do 30 dní od poslednej dávky (pozri časť 4.4).

Gravidita

O používaní Daurisma u gravidných žien nie sú k dispozícii žiadne údaje. Na základe mechanizmu účinku a zistení z embryofetálnych štúdií vývojovej toxicity u zvierat môže glasdegib spôsobiť poškodenie plodu, keď sa podáva gravidným ženám (pozri časť 5.3). Daurismo sa nemá používať počas gravidity ani u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu (pozri časť 4.4).

Dojčenie

U ľudí sa nevykonali žiadne štúdie hodnotiace účinok glasdegibu na tvorbu mlieka, jeho prítomnosť v materskom mlieku ani jeho účinok na dojčené dieťa. Nie je známe, či sa glasdegib alebo jeho metabolity vylučujú do materského mlieka. Keďže existuje potenciál závažných nežiaducich reakcií glasdegibu pre dojčené deti, počas liečby Daurismom a aspoň týždeň po poslednej dávke sa dojčenie neodporúča (pozri časť 5.3).

Fertilita

Na základe predklinických zistení o bezpečnosti má glasdegib potenciál narušiť reprodukčnú funkciu u mužov. Muži sa majú poradiť o účinnej ochrane plodnosti pred začiatkom liečby Daurismom. Na základe mechanizmu účinku môže Daurismo poškodzovať ženskú plodnosť (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Daurismo má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti, u ktorých sa však vyskytne únava alebo iné príznaky (napr. svalové kŕče, bolesť, nevoľnosť) ovplyvňujúce schopnosť reagovať normálne počas užívania Daurisma, majú počas vedenia vozidiel alebo obsluhy strojov dávať pozor.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Celkový bezpečnostný profil Daurisma je založený na údajoch z klinických štúdií vrátane štúdie 1 zahŕňajúcej 84 pacientov s AML (n = 75) a vysokorizikovým MDS (n = 9). Medián expozície Daurismu v rámci súboru dát bol 75,5 dňa.

Najčastejšie ($\geq 20\%$) hlásené nežiaduce reakcie u pacientov dostávajúcich Daurismo boli anémia (45,2 %), hemorágie (45,2 %), febrilná neutropénia (35,7 %), nevoľnosť (35,7 %), znížená chuť do jedla (33,3 %), únava (30,9 %), svalové spazmy (30,9 %), trombocytopenia (30,9 %), horúčka (29,7 %), hnačka (28,5 %), pneumónia (28,5 %), dysgeúzia (26,1 %), periférny edém (26,1 %), zápcha (25 %), bolesť brucha (25 %), vyrážka (25 %), dyspnoe (25 %), vracanie (21,4 %) a znížená hmotnosť (20,2 %).

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie vedúce k zníženiu dávky u pacientov dostávajúcich Daurismo boli svalové spazmy (4,7 %), únava (3,5 %), febrilná neutropénia (3,5 %), anémia (2,3 %), trombocytopenia (2,3 %) a predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme (2,3 %). Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie vedúce k trvalému ukončeniu liečby u pacientov dostávajúcich Daurismo boli pneumónia (5,9 %), febrilná neutropénia (3,5 %) a nevoľnosť (2,3 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka 6 uvádza nežiaduce reakcie hlásené s Daurismom. Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a kategórie frekvencií. Kategórie frekvencií sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$) a časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$). V každej skupine frekvencie sú nežiaduce reakcie zoradené zostupne podľa frekvencií každého stupňa.

Tabuľka 6: Nežiaduce reakcie hlásené v klinických štúdiách (n = 84)

Trieda orgánových systémov	Preferovaný termín	Všetky stupne		
		Frekvencia	Všetky stupne (%)	Stupeň ≥ 3 (%)
Infekcie a nákazy	Pneumónia	Veľmi časté	28,5	23,8
	Sepsa	Časté	5,9	5,9
	Infekcia močového systému	Časté	5,9	1,1
Poruchy krvi a lymfatického systému	Anémia	Veľmi časté	45,2	41,6
	Febrilná neutropénia	Veľmi časté	35,7	35,7
	Trombocytopenia	Veľmi časté	30,9	30,9
	Neutropénia	Veľmi časté	15,4	11,9
Poruchy metabolizmu a výživy	Znížená chuť do jedla	Veľmi časté	33,3	3,5
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia ^a	Veľmi časté	26,1	0
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme ^b	Časté	8,3	3,5
	Atriálna fibrilácia	Časté	7,1	2,3
Poruchy ciev	Hemorágie ^c	Veľmi časté	45,2	11,9
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe	Veľmi časté	25	7,1

Trieda orgánových systémov	Preferovaný termín	Všetky stupne		
		Frekvencia	Všetky stupne (%)	Stupeň ≥ 3 (%)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nevoľnosť	Veľmi časté	35,7	2,3
	Hnačka	Veľmi časté	28,5	4,7
	Zápcha	Veľmi časté	25	1,1
	Bolesť brucha ^d	Veľmi časté	25	0
	Vracanie	Veľmi časté	21,4	2,3
	Stomatitída	Časté	4,7	0
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka ^e	Veľmi časté	25	2,3
	Alopécia	Veľmi časté	10,7	0
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Svalové spazmy ^f	Veľmi časté	30,9	5,9
	Artralgia	Veľmi časté	11,9	0
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava	Veľmi časté	30,9	14,2
	Zníženie telesnej hmotnosti	Veľmi časté	20,2	2,3
	Horúčka	Veľmi časté	29,7	2,3
	Periférny edém	Veľmi časté	26,1	0
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Znížený počet krvných doštičiek	Veľmi časté	16,6	16,6
	Znížený počet bielych krviniek	Veľmi časté	15,4	13
	Znížený počet neutrofilov	Veľmi časté	13	13

^a. Dysgeúzia zahŕňa nasledovné preferované termíny: dysgeúzia, ageúzia

^b. Predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme zahŕňa nasledovné preferované termíny: predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme, ventrikulárna tachykardia.

^c. Hemorágia zahŕňa nasledovné preferované termíny: petechie, epistaxa, kontúzia, hematóm, vnútrolebečné krvácanie, purpura, rektálne krvácanie, análne krvácanie, podliatiny, gastrointestinálne krvácanie, krvácanie d'asien, hematória, hemorágia, krvácanie z úst, mozgové krvácanie, krvácanie spojiviek, kontúzia očí, očné krvácanie, žalúdočné krvácanie, hemateméza, hemoptýza, hemoroidálne krvácanie, hematóm v mieste implantátu, modrina v mieste podania injekcie, retroperitoneálny hematóm, subarachnoidálne krvácanie, trombotická trombocytopenická purpura, tracheálne krvácanie, uretrálne krvácanie.

^d. Bolesť brucha zahŕňa nasledovné preferované termíny: bolesť brucha, bolesť hornej časti brucha, bolesť dolnej časti brucha.

^e. Vyrážka zahŕňa nasledovné preferované termíny: erytém, žihľavka, vyrážka, makulárna vyrážka, makulopapulárna vyrážka, žihľavková vyrážka.

^f. Svalové spazmy zahŕňajú nasledovné preferované termíny: nedobrovoľné sťahy svalov, svalové spazmy, svalové napätie, muskuloskeletálna bolesť, myalgia.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Svalové spazmy

V štúdií 1 boli svalové spazmy (všetkých stupňov) pozorované u 22,6 % pacientov v ramene s Daurismom v kombinácii s nízкодávkovaným cytarabínom oproti 4,8 % pacientov v ramene so samostatným nízкодávkovaným cytarabínom. Svalové spazmy stupňa 3 a 4 boli pozorované u 4,7 % pacientov v ramene s Daurismom v kombinácii s nízкодávkovaným cytarabínom oproti žiadnemu pacientovi z pacientov v ramene so samostatným nízкодávkovaným cytarabínom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Pre Daurismo neexistuje žiadne špecifické antidotum. Manažment predávkovania Daurismom má pozostávať zo symptomatickej liečby a EKG monitorovania.

Glasdegib bol v klinických štúdiách podávaný v dávkach až do 640 mg/deň. Hlásené toxicity limitujúce dávku boli nevoľnosť, vracanie, dehydratácia, hypotenzia, únava, závrat, hypoxia, pleurálny výpotok a periférny edém.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, iné cytostatiká, ATC kód: L01XJ03

Mechanizmus účinku

Glasdegib je inhibítor signálnej transdukčnej dráhy Hedgehog (Hh), ktorý sa viaže na transmembránový proteín Smoothened (SMO), čo vedie k zníženej aktivite transkripčného faktora GLI (onkogén súvisiaci s gliómom) a downstream signalizácii. Signálna dráha Hh sa vyžaduje na udržiavanie populácie leukemických kmeňových buniek (LSC), preto väzba glasdegibu na SMO a jeho inhibícia znižuje hladiny GLI1 v AML bunkách a leukemický iniciačný potenciál AML buniek. Signálna dráha Hh sa tiež podieľa na rezistencii voči chemoterapii a cielenej terapii. V predklinickom modeli AML inhiboval glasdegib v kombinácii s nízкодávkovaným cytarabínom rast nádoru vo väčšej miere ako samostatný glasdegib či nízкодávkovaný cytarabín. Mechanizmus účinku tejto kombinácie však nie je úplne objasnený.

Elektrofyziológia srdca

U pacientov liečených Daurismom v supratherapeutických dávkach > 270 mg bolo pozorované predĺženie QT intervalu korigovaného vzhľadom na frekvenciu srdca (QTc interval). Účinok podávania glasdegibu na korigovaný QT interval bol hodnotený v randomizovanej, dvojito zaslepenej, 4-cestnej kríženej, placebom a moxifloxacinom kontrolovanej otvorenej štúdií s jednorazovou dávkou zahŕňajúcej 36 zdravých účastníkov. Pri terapeutických plazmatických koncentráciách (dosiahnutých pri jednej 150 mg dávke) bola najväčšia zmena korigovaného QT intervalu upravená podľa placeba a východiskovej hodnoty 8,03 ms (90 % IS: 5,85; 10,22 ms). Pri približne dvojnásobku terapeutической koncentrácie (supratherapeutická, dosiahnutá pri jednej 300 mg dávke) bola zmena QTc intervalu 13,43 ms (95 % IS: 11,25; 15,61 ms). Moxifloxacin (400 mg) používaný ako pozitívna kontrola vykazoval priemernú zmenu QTc intervalu od začiatkovej hodnoty 13,87 ms. Žiaden z účastníkov po podaní akejkoľvek liečby nesplnil kategorické kritérium absolútneho korigovaného QT intervalu ≥ 480 ms ani predĺženie korigovaného QT intervalu od začiatkovej hodnoty ≥ 30 ms. Žiadna z abnormalít EKG nebola považovaná za klinicky významnú ani hlásená skúšajúcim lekárom ako nežiaduca udalosť (pozri časť 4.4).

Okrem toho, boli po jednom a viacnásobnom podaní dávky (5 mg až 640 mg jedenkrát denne) zozbierané sériové, trikrát vykonané EKG za účelom hodnotenia účinku samotného glasdegibu na korigovaný QT interval u 70 pacientov s pokročilou rakovinou. Na základe analýzy expozície a odpovede bola odhadovaná priemerná zmena QTc intervalu od začiatkovej hodnoty 5,30 ms (95 % IS: 4,40; 6,24 ms) pri priemernej pozorovanej C_{max} v ustálenom stave po podaní odporúčanej dávky 100 mg glasdegibu jedenkrát denne.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Daurismo v kombinácii s nízкодávkovaným cytarabínom bol skúmaný v multicentrickej, randomizovanej, otvorenej štúdií fázy 2 (štúdia 1) u celkom 132 pacientov, ktorá zahŕňala 116 pacientov s predtým neliečenou *de novo* alebo sekundárnou AML, ktorí neboli vhodní pre liečbu

intenzívnou chemoterapiou, čo je definované splnením aspoň jedného z nasledovných kritérií: a) vek ≥ 75 rokov, b) závažné srdcové ochorenie, c) začiatkový stav ECOG (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group) skóre 2 alebo d) začiatková hladina kreatinínu v sére $> 1,3$ mg/dl. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2 : 1 k liečbe s Daurismom (100 mg perorálne jedenkrát denne) v kombinácii s nízkodávkovaným cytarabínom (20 mg subkutánne dvakrát denne v 1. až 10. deň 28-denného cyklu) (n = 78) alebo k liečbe samostatným nízkodávkovaným cytarabínom (n = 38) v 28-denných cykloch až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Pacienti boli pri randomizácii stratifikovaní podľa prognostického rizikového faktora (nízke/stredné alebo vysoké riziko) na základe cytogenetiky.

Vstupné demografické parametre a charakteristiky ochorenia sú zobrazené v tabuľke 7. Obe ramená liečby boli vo všeobecnosti vyrovnané, čo sa týka vstupných demografických parametrov a charakteristik ochorenia. V oboch ramenách malo 40 % pacientov s AML vysoké cytogenetické riziko a 60 % malo nízke/stredné cytogenetické riziko.

Účinnosť bola stanovená na základe zlepšenia celkového prežívania (OS definované od dátumu randomizácie po úmrtie z akejkoľvek príčiny) v ramene s Daurismom v kombinácii s nízkodávkovaným cytarabínom oproti samostatnému nízkodávkovanému cytarabínu. Po následnom sledovaní s mediánom približne 20 mesiacov, kde bolo pozorovaných 81 % úmrtí, malo u pacientov s AML rameno s Daurismom v kombinácii s nízkodávkovaným cytarabínom lepšie výsledky ako samostatný nízkodávkovaný cytarabín (obrázok 1). Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 8.

Tabuľka 7. Vstupné demografické parametre a charakteristiky ochorenia u pacientov s AML

Demografické parametre a charakteristiky ochorenia	Daurismo v kombinácii s nízkodávkovaným cytarabínom (n = 78)	Samostatný nízkodávkovaný cytarabín (n = 38)
Demografické parametre		
Vek		
Medián (min., max.) (roky)	77 (64, 92)	76 (58, 83)
≥ 75 rokov n (%)	48 (62)	23 (61)
Pohlavie, n (%)		
Muž	59 (76)	23 (61)
Žena	19 (24)	15 (39)
Rasa, n (%)		
Belosi	75 (96)	38 (100)
Černosi alebo afroameričania	1 (1)	0 (0)
Aziati	2 (3)	0 (0)
Charakteristiky ochorenia		
Anamnéza ochorenia, n (%)		
<i>De novo</i> AML	38 (49)	18 (47)
Sekundárna AML	40 (51)	20 (53)
Predchádzajúce použitie hypometylačného lieku (decitabín alebo azacitidín), n (%)	11 (14)	6 (16)

Skóre ECOG^a, n (%)		
0 až 1	36 (46)	20 (53)
2	41 (53)	18 (47)
Cytogenetické riziko, n (%)		
Nízke/stredné	49 (63)	21 (55)
Vysoké	29 (37)	17 (45)
Vstupné závažné srdcové ochorenie, n (%)	52 (67)	20 (53)
Vstupná hladina kreatinínu v sére > 1,3 mg/dl, n (%)	15 (19)	5 (13)

Skratky: AML = akútne myeloblastová leukémia, ECOG PS = stav podľa kritérií ECOG, n = počet pacientov.

^a Vstupné skóre ECOG nebolo hlásené u jedného pacienta v ramene s Daurismom v kombinácii s nízкодávkovaným cytarabínom.

Tabuľka 8. Výsledky účinnosti u AML zo štúdie 1

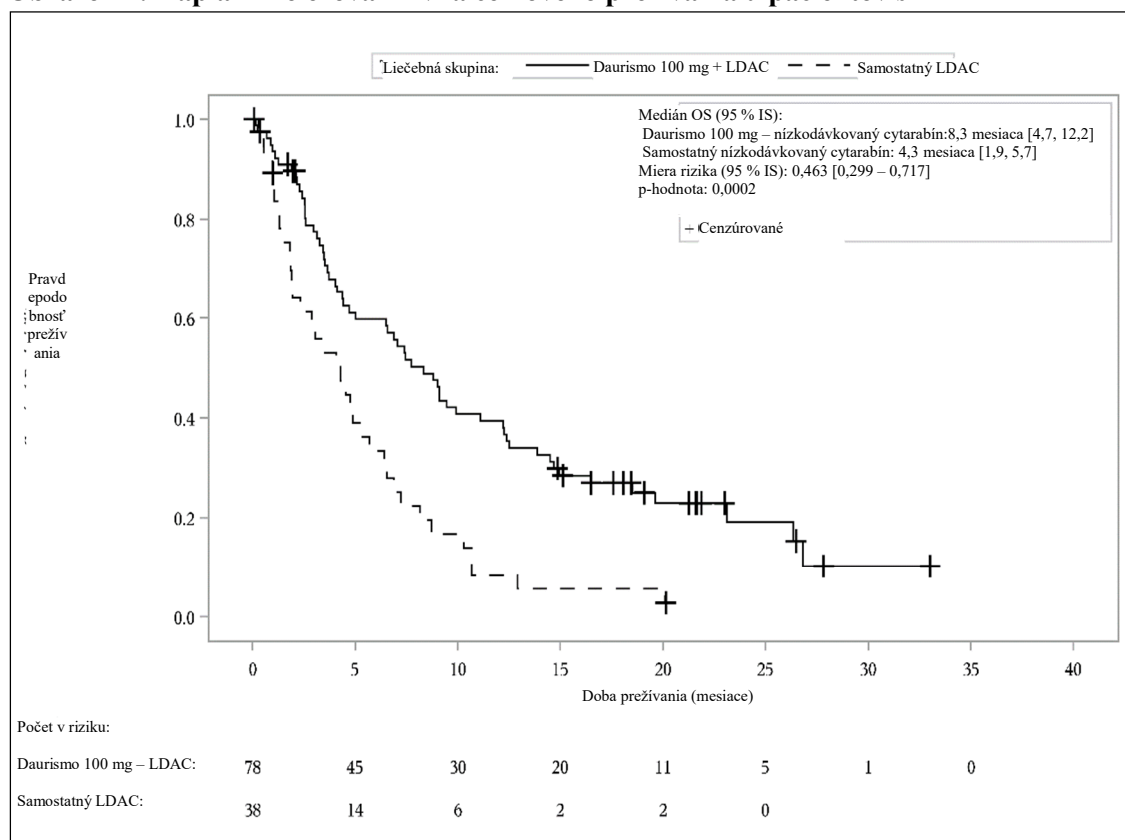
Koncový ukazovateľ/študijná populácia	Daurismo v kombinácii s nízкодávkovaným cytarabínom	Samostatný nízкодávkovaný cytarabín
OS v rámci študijnej populácie s AML	n = 78	n = 38
Medián doby prežívania, mesiace (95 % IS)	8,3 (4,7; 12,2)	4,3 (1,9; 5,7)
Miera rizika (95 % IS) ^a	0,463 (0,299; 0,717)	
p-hodnota ^b	0,0002	
OS v rámci študijnej populácie s <i>de novo</i> AML	n = 38	n = 18
Medián doby prežívania, mesiace (95 % IS)	6,6 (3,7; 12,4)	4,3 (1,3; 10,7)
Miera rizika (95 % IS) ^a	0,670 (0,362; 1,239)	
p-hodnota ^b	0,0991	
OS v rámci študijnej populácie so sekundárnou AML	n = 40	n = 20
Medián doby prežívania, mesiace (95 % IS)	9,1 (4,4; 16,5)	4,1 (1,5; 6,4)
Miera rizika (95 % IS) ^a	0,287 (0,151; 0,548)	
p-hodnota ^b	< 0,0001	
Skupina s nízkym/stredným cytogenetickým rizikom	n = 49	n = 21
Medián doby prežívania, mesiace (95 % IS)	11,1 (7,1; 14,9)	4,4 (1,8; 8,7)
Miera rizika (95 % IS) ^a	0,417 (0,233; 0,744)	
p-hodnota ^b	0,0011	
Skupina s vysokým cytogenetickým rizikom	n = 29	n = 17
Medián doby prežívania, mesiace (95 % IS)	4,4 (3,4; 9,1)	3,1 (1,1; 6,4)
Miera rizika (95 % IS) ^a	0,528 (0,273; 1,022)	
p-hodnota ^b	0,0269	

Skratky: AML = akútne myeloblastová leukémia, IS = interval spoľahlivosti, n = počet pacientov, OS = celkové prežívanie.

^a Miera rizika (Daurismo v kombinácii s nízкодávkovaným cytarabínom/samostatný nízкодávkovaný cytarabín) na základe Coxovho modelu proporcionálneho rizika stratifikovaného podľa prognózy.

^b 1-stranná p-hodnota stratifikovaného log-rank testu na základe cytogenetického rizika.

Obrázok 1. Kaplan-Meierova krivka celkového prežívania u pacientov s AML



Skratky: IS = interval spoľahlivosti, LDAC = nízкодávkovaný cytarabín, OS = celkové prežívanie.

Zlepšenie OS bolo konzistentné vo všetkých vopred špecifikovaných podskupinách podľa cytogenetického rizika.

Na základe odpovede hlásenej skúšajúcim lekárom sa u pacientov s AML dosiahla početne vyššia miera úplnej odpovede (CR) (definovaná ako absolútny počet neutrofilov $\geq 1\,000/\mu\text{l}$, počet krvných doštičiek $\geq 100\,000/\mu\text{l}$, $< 5\%$ blastov v kostnej dreni, nezávislosť od transfúzie a žiadne extramedulárne ochorenie) v ramene s Daurismom v kombinácii s nízкодávkovaným cytarabínom (17,9 % [95 % IS: 9,4 %; 26,5 %]) oproti ramenu so samostatným nízкодávkovaným cytarabínom (2,6 % [95 % IS: 0,0 %; 7,7 %]).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Daurismom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe AML (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po jednej 100 mg dávke glasdegibu sa rýchlo v plazme dosiahla maximálna koncentrácia s mediánom $T_{\max}$ 2 hodiny. Po podaní opakovanej 100 mg dávky jedenkrát denne do ustáleného stavu bol pre glasdegib medián $T_{\max}$ v rozsahu približne od 1,3 hodiny do 1,8 hodiny.

Účinok jedla

Po perorálnom podaní tabliet glasdegibu bola priemerná absolútna biologická dostupnosť 77,1 % oproti intravenóznemu podaniu. Podanie glasdegibu s vysokokalorickými jedlami s vysokým obsahom tuku malo za následok o 16 % nižšiu expozíciu (AUC_{inf}) oproti nočnému hladovaniu. Vplyv jedla

na farmakokinetiku glasdegibu sa nepovažuje za klinicky relevantný. Glasdegib sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Po podaní glasdegibu 100 mg jedenkrát denne bol u pacientov s rakovinou priemer (variačný koeficient, % VK) pre glasdegib v C_{max} 1 252 ng/ml (44 %) a AUC_{tau} 17 210 ng•h/ml (54 %).

Distribúcia

Glasdegib je *in vitro* z 91 % viazaný na proteíny ľudskej plazmy. Priemer (% VK) zdanlivého distribučného objemu (V_z/F) bol po podaní jednej 100 mg dávky glasdegibu u pacientov s hematologickými malignitami 188 (20) l.

Biotransformácia

Primárne metabolické cesty pre glasdegib pozostávajú z N-demetylácie, glukuronidácie, oxidácie a dehydrogenácie. N-demetylované metabolity glasdegibu dosahovali 7,9 % a N-glukuronidové metabolity glasdegibu 7,2 % cirkulujúcej rádioaktivity v plazme. Ostatné metabolity v plazme samostatne predstavovali < 5 % cirkulujúcej rádioaktivity.

In vitro interakčné štúdie

In vitro inhibícia a indukcia CYP3A4

In vitro štúdie ukázali, že na glasdegib majú vplyv inhibitory a induktory CYP3A4. Podrobnejšiu diskusiu o stredne silných induktoroch CYP3A4 pozri v časti 4.5. Silný inhibítor CYP3A4 zvýšil priemernú plochu pod krivkou (AUC_{inf}) ~2,4-násobne a maximálnu koncentráciu v plazme (C_{max}) o 40 % po podaní jednej 200 mg perorálnej dávky glasdegibu u zdravých účastníkov. Silný induktor CYP3A4 znížil priemer AUC_{inf} o 70 % a C_{max} o 35 % po podaní jednej 100 mg dávky glasdegibu u zdravých účastníkov. Používaniu glasdegibu so silnými induktormi sa má vyhnúť. Pri súbežnom podávaní glasdegibu so silnými inhibítormi CYP3A4 sa má postupovať opatrne (pozri časť 4.5).

Eliminácia

Priemerný ($\pm$ SD) polčas rozpadu glasdegibu v plazme bol $17,4 \pm 3,7$ hodín od podania jednej 100 mg dávky glasdegibu pacientom. Geometrický priemer perorálneho klírensu po viacerých dávkach bol 6,45 l/h. Po perorálne podaní 100 mg rádioaktívne značenej dávky glasdegibu zdravým účastníkom bolo priemerne 48,9 % rádioaktivity podanej v dávke zistené v moči a 41,7 % v stolici. Celková priemerná hmotnostná bilancia rádioaktivity podanej v dávke v exkrementoch bola 90,6 %. Nezmenený glasdegib bol hlavnou zložkou v ľudskej plazme, tvoril 69,4 % celkového materiálu súvisiaceho s liekom. Nezmenený glasdegib zistený v moči predstavoval 17,2 % dávky a v stolici 19,5 % dávky.

Linearita/nelinearita

Systémová expozícia glasdegibu v ustálenom stave (C_{max} a AUC_{tau}) sa úmerne zvyšovala s dávkou v rozsahu dávok 5 mg až 600 mg jedenkrát denne.

Osobitné skupiny populácie

Porucha funkcie pečene

Údaje z cieľného farmakokinetického skúšania ukázali, že expozície celkového glasdegibu (AUC_{inf} a C_{max}) v plazme boli podobné medzi účastníkmi s normálnou funkciou pečene a účastníkmi so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pughova trieda B), pričom boli hodnoty geometrického priemeru AUC_{inf} a C_{max} o 24 %, resp. 42 %, nižšie u účastníkov so závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pughova trieda C) oproti účastníkom s normálnou funkciou pečene. Expozícia neviazaného glasdegibu (AUC_{inf} pre neviazaný) sa zvýšila o 18 % u účastníkov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene a o 16 % u účastníkov so závažnou poruchou funkcie pečene oproti účastníkom s normálnou funkciou pečene. Maximálna expozícia neviazaného glasdegibu (C_{max} pre neviazaný) sa zvýšila o 1 % pri stredne závažnej poruche funkcie pečene a znížila o 11 % pri závažnej poruche

funkcie pečene oproti účastníkom s normálnou funkciou pečene. Tieto zmeny sa nepovažujú za klinicky relevantné.

Porucha funkcie obličiek

Údaje z cieľného farmakokinetického skúšania u účastníkov s rôznymi stupňami poruchy funkcie obličiek ukázali, že celková expozícia glasdegibu (AUC_{inf}) sa zvýšila o 105 % pri stredne závažnej ($30 \text{ ml/min} \leq eGFR < 60 \text{ ml/min}$) a o 102 % pri závažnej ($eGFR < 30 \text{ ml/min}$) poruche funkcie obličiek oproti účastníkom s normálnou ($eGFR \geq 90 \text{ ml/min}$) funkciou obličiek. Maximálna expozícia glasdegibu (C_{max}) sa zvýšila o 37 % u účastníkov so stredne závažnou a o 20 % u účastníkov so závažnou poruchou funkcie obličiek oproti účastníkom s normálnou funkciou obličiek. Tieto zmeny sa nepovažujú za klinicky relevantné.

Starší pacienti

U pacientov priradených k liečbe s Daurismom v kombinácii s nízкодávkovým cytarabínom ($n = 88$, štúdia 1) bolo 97,7 % pacientov vo veku 65 rokov alebo starších a 60,2 % pacientov bolo vo veku 75 rokov alebo starších. Štúdia 1 nezahŕňala dostatočné množstvo pacientov mladších ako 65 rokov, aby bolo možné stanoviť rozdiely v nežiaducich reakciách hlásených u pacientov starších ako 65 rokov.

Vek, rasa, pohlavie a telesná hmotnosť

K dispozícii sú obmedzené údaje u pacientov mladších ako 65 rokov. Analýzy populačnej farmakokinetiky u dospelých pacientov ($n = 269$) ukazujú, že vek, pohlavie, rasa ani telesná hmotnosť nemajú klinicky relevantný účinok na farmakokinetiku glasdegibu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nález na primárnych cieľových orgánoch po opakovanom perorálnom podávaní glasdegibu po dobu až 26 týždňov u potkanov a až 39 týždňov u psov zahŕňali obličky (degenerácia/nekróza) u potkanov a psov, pečeň (nekróza/zápal) len u psov a semenníky (degenerácia), rast rezákov (nekróza/zlomenie), rast kostí (čiastočné až úplné uzavretie epifýzy) a periférne nervy (axonálna degenerácia) len u potkanov. Ďalšie klinické nálezy ako alopecia, úbytok telesnej hmotnosti a svalový tras/záškľby, známe účinky triedy inhibítorov SMO, boli pozorované u oboch druhov. Tieto systémové toxicity boli všeobecne závislé od dávky a pozorované pri expozíciách v rozsahu približne $< 0,03$ až 8-násobku klinicky relevantnej expozície založenej na predklinickom a klinickom porovnaní pozorovanej neviazanej AUC pri odporúčanej klinickej dávke 100 mg jedenkrát denne.

Úplná reverzibilita poškodenia obličiek (degenerácia/nekróza), periférnych nervov (degradácia axónov), semenotvorných kanálikov (degenerácia semenníkov) a klinických nálezov na svaloch ako tras/záškľby bola preukázaná až po 16-týždňovom zotavení, pričom sa preukázalo čiastočné zotavenie pečene (nekróza/zápal). Pozorovaná alopecia, účinky na kosti a zuby a testikulárna hypospermatogenéza nezmizli. Okrem toho bolo u telemetricky skúmaných psov identifikované predĺženie QTc intervalu pri expozícii neviazanej C_{max} približne 4-krát vyššej ako expozícia neviazanej C_{max} pri odporúčanej klinickej dávke 100 mg jedenkrát denne.

Glasdegib nebol mutagénny pri *in vitro* bakteriálnom teste reverznej mutácie (Ames) a nebol klastogénny v *in vitro* teste prítomnosť chromozómových aberácií v ľudských lymfocytoch. Glasdegib nebol klastogénny ani aneugénny v mikronukleárnom teste na potkanoch.

S glasdegibom sa nevykonali štúdie karconigenity.

V štúdiách toxicity po opakovanej dávke u potkanov nálezy pozorované v reprodukčnom systéme samcov zahŕňali nežiaduce testikulárne zmeny pri glasdegibe v dávkach $\geq 50 \text{ mg/kg/deň}$ a pozostávali z minimálnej až závažnej hypospermatogenézy charakterizovanej čiastočnou až úplnou stratou spermatogónií, spermatocytov, spermatíd a degeneráciou semenníkov. Hypospermatogenéza nezmizla, ale degenerácia semenníkov áno. Dávka, pri ktorej boli pozorované nežiaduce účinky na semenníky u samcov potkanov, bola identifikovaná ako 50 mg/kg/deň s príslušnými systémovými expozíciami, ktoré boli približne 8-krát vyššie, ako expozície pozorované u človeka pri dávke 100 mg

jedenkrát denne (na základe neviazanej AUC u príslušných druhov). Hranica bezpečnosti pre NOAEL (10 mg/kg/deň) je 0,6, takže nižšia ako je klinicky relevantné.

V embryofetálnych štúdiách vývojovej toxicity vykonaných na potkanoch a králikoch bol glasdegib závažne toxický pre zárodok, čo dokazuje úplná resorpcia a/alebo potrat plodov a teratogénne účinky pri nízkych dávkach. Teratogénne účinky zahŕňali kraniofaciálne malformácie, malformované končatiny, laby/prsty, trup a chvost, zväčšenie mozgu, chybné umiestnenie/malformáciu očí, zle tvarovanú hlavu, malý jazyk, chýbajúce podnebie, zuby a vnútornosti, diafragmatickú herniu, edém, perzistentný truncus arteriosus, srdcové defekty, chýbajúce pľúca, chýbajúcu priedušnicu, abnormality rebier a stavcov a malformované alebo chýbajúce štruktúry apendikulárnej kostry (najmä dlhé kosti). Závažné vývojové malformácie boli pozorované pri systémovej expozícii matky nižšej ako relevantná expozícia u človeka pri odporúčanej dávke 100 mg jedenkrát denne.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Sodná soľ karboxymetylškrobu
Mikrokryštalická celulóza (E460(i))
Hydrogenfosforečnan vápenatý (bezvodý) (E341ii)
Stearát horečnatý (E470b)

Filmový pot'ah

Monohydrát laktózy
Hypromelóza (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol (E1521)
Triacetín (E1518)
Žltý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172) (len 100 mg tablety)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC (polyvinylchloridový) blister zapečatený hliníkovou fóliou obsahujúci 10 filmom obalených tabliet alebo fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým uzáverom obsahujúca 30 alebo 60 filmom obalených tabliet.

Daurismo 25 mg filmom obalené tablety

Jedna škatuľka obsahuje 60 filmom obalených tabliet v 6 blistroch.
Jedna škatuľka obsahuje 60 filmom obalených tabliet v HDPE fľaši.

Daurismo 100 mg filmom obalené tablety

Jedna škatuľka obsahuje 30 filmom obalených tabliet v 3 blistroch.

Jedna škatuľka obsahuje 30 filmom obalených tabliet v HDPE fľaši.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Daurismo 25 mg filmom obalené tablety

EU/1/20/1451/001

EU/1/20/1451/002

Daurismo 100 mg filmom obalené tablety

EU/1/20/1451/003

EU/1/20/1451/004

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. júna 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (Risk Management Plan, RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom sa Daurismo uvádza na trh, sa všetkým mužským pacientom zaistila karta pacienta prostredníctvom predpisujúcich lekárov. Karta pacienta má obsahovať nasledovné kľúčové body:

- Glasdegib môže byť prítomný v sperme, čo predstavuje potenciálne riziko z dôvodu reprodukčnej a vývojovej toxicity.
- Má sa používať účinná antikoncepcia (kondóm so spermicídom, ak je to možné) a to aj po vazektómii a najmenej 30 dní po poslednej dávke z dôvodu možného rizika expozície partneriek mužských pacientov glasdegibom prostredníctvom spermy.
- Dôležitosť okamžitého informovania poskytovateľa zdravotnej starostlivosti o podozrení na tehotenstvo, či už ide o pacientku alebo partnerku pacienta.
- Pripomenutie, že počas užívania Daurisma a 30 dní po poslednej dávke sa nesmie darovať sperma.

- Odporúčanie poradiť sa o účinnej ochrane plodnosti u mužov pred začiatkom liečby glasdegibom.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATULEKA – 25 MG TABLETY****1. NÁZOV LIEKU**

Daurismo 25 mg filmom obalené tablety
glasdegib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje glasdegib-maleát zodpovedajúci 25 mg glasdegibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu (pozri písomnú informáciu pre ďalšie informácie).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1451/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Daurismo 25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK FLAŠE – 25 MG TABLETY

1. NÁZOV LIEKU

Daurismo 25 mg filmom obalené tablety
glasdegib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje glasdegib-maleát zodpovedajúci 25 mg glasdegibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu (pozri písomnú informáciu pre ďalšie informácie).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu deťí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1451/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Daurismo 25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE – 25 MG TABLETY

1. NÁZOV LIEKU

Daurismo 25 mg tablety
glasdegib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG (ako logo držiteľa rozhodnutia o registrácii)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEKA – 100 MG TABLETY

1. NÁZOV LIEKU

Daurismo 100 mg filmom obalené tablety
glasdegib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje glasdegib-maleát zodpovedajúci 100 mg glasdegibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu (pozri písomnú informáciu pre ďalšie informácie).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1451/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Daurismo 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**ŠTÍTOK FLAŠE – 100 MG TABLETY****1. NÁZOV LIEKU**

Daurismo 100 mg filmom obalené tablety
glasdegib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje glasdegib-maleát zodpovedajúci 100 mg glasdegibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu (pozri písomnú informáciu pre ďalšie informácie).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1451/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Daurismo 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE – 100 MG TABLETY

1. NÁZOV LIEKU

Daurismo 100 mg tablety
glasdegib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG (ako logo držiteľa rozhodnutia o registrácii)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Daurismo 25 mg filmom obalené tablety Daurismo 100 mg filmom obalené tablety glasdegib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Daurismo a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Daurismo
3. Ako užívať Daurismo
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Daurismo
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Daurismo a na čo sa používa

Daurismo je liek na liečbu rakoviny obsahujúci liečivo glasdegib.

Daurismo sa používa s ďalším liekom, cytarabínom, na liečbu rakoviny u dospelých s novodiagnostikovanou rakovinou krvi nazývanou akútna myeloblastová leukémia (AML).

Ako Daurismo funguje

Pri AML rakovinové bunky nazývané kmeňové bunky stále tvoria nové leukemické rakovinové bunky. Daurismo funguje tak, že blokuje hlavný proces v týchto kmeňových bunkách nazývaný Hh (Hedgehog) dráha. To znižuje schopnosť vytvárať nové rakovinové bunky. Blokováním Hh dráhy môže Daurismo spôsobiť, že rakovinové bunky budú citlivejšie na protirakovinový liek, cytarabín, ktorý sa používa na liečbu AML. Kombinácia Daurisma s cytarabínom môže predĺžiť pravdepodobnú dĺžku života pacientov spomalením rastu nádoru a možným zrýchlením odumierania rakovinových buniek.

Ak máte akékoľvek otázky o tom, ako Daurismo funguje alebo prečo vám bol predpísaný tento liek, opýtajte sa svojho lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Daurismo

Neužívajte Daurismo

- ak ste alergický na glasdegib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (pozri časť 6 „Obsah balenia a ďalšie informácie“).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Daurismo, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak vy alebo vaša partnerka môžete otehotnieť (pozri časť 2 „Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť“),

- ak ste niekedy mali predĺženie QT intervalu (zmena elektrickej aktivity srdca, ktorá môže spôsobiť závažne nepravidelné srdcové rytmy) alebo viete, že tento stav u vás hrozí,
- ak užívate iné lieky, o ktorých vám povedali, že predlžujú QT interval (pozri časť 2 „Iné lieky a Daurismo“),
- ak krvné testy ukazujú, že máte abnormálne hladiny elektrolytov (napr. vápnika, horčíka, draslíka),
- ak máte problémy s obličkami,
- ak ste niekedy mali svalové kŕče alebo slabosť.

Obráťte sa ihneď na svojho lekára, ak počas užívania tohto lieku:

- vás bolia svaly alebo máte nevysvetliteľné svalové kŕče či slabosť počas liečby Daurismom. Váš lekár možno bude musieť zmeniť vašu dávku alebo liečbu dočasne či natrvalo prerušiť.

Pred začiatkom liečby a počas liečby vám budeme musieť urobiť krvné testy na elektrolyty, krvný obraz, hladiny kreatínkinázy, funkciu obličiek a pečene, ako aj elektrokardiogramy.

Deti a dospievajúci

Daurismo sa nemá používať u pacientov mladších ako 18 rokov.

Iné lieky a Daurismo

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. To zahŕňa lieky, ktoré nie sú viazané na lekársky predpis a bylinné prípravky. Je to z toho dôvodu, že Daurismo môže ovplyvniť spôsob, akým niektoré iné lieky fungujú. Niektoré iné lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým Daurismo funguje.

Najmä nasledovné lieky môžu zvýšiť riziko vedľajších účinkov Daurisma:

- boceprevir – liek používaný na liečbu žltacky typu C,
- kobicistát, ritonavir, telaprevir – lieky používané na liečbu infekcie HIV,
- itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol – lieky používané na liečbu plesňových infekcií,
- troleandomycín – liek používaný na liečbu bakteriálnych infekcií,
- konivaptán – liek používaný na liečbu nerovnováhy vody a solí,
- amiodarón, dizopyramid, dofetilid, ibutilid, sotalol, chinidín – lieky používané na liečbu problémov so srdcom,
- droperidol, haloperidol, pimozid – lieky používané na liečbu psychických ochorení,
- moxifloxacín – liek používaný na liečbu určitých typov bakteriálnych infekcií,
- metadón – liek používaný na liečbu bolesti a na liečbu závislosti od opioidov.

Nasledovné lieky môžu znižovať účinnosť Daurisma:

- karbamazepín, fenytoín – lieky používané na liečbu záchvatov alebo kŕčov,
- rifampicín – liek používaný na liečbu tuberkulózy (TB),
- ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) – bylinný prípravok používaný na liečbu miernej depresie a úzkosti,
- enzalutamid – liek používaný na liečbu rakoviny prostaty,
- mitotán – liek používaný na liečbu rakoviny nadobličky,
- bosentan – liek používaný na liečbu vysokého krvného tlaku,
- efavirenz, etravirin – lieky používané na liečbu infekcie HIV,
- modafinil – liek používaný na liečbu porúch spánku,
- nafcilín – liek používaný na liečbu určitých typov bakteriálnych infekcií,
- digoxín – liek používaný na liečbu ochorenia srdca.

Daurismo a jedlo a nápoje

Počas liečby Daurismom nepite grapefruitový džús ani nejedzte grapefruit, pretože môže zmeniť množstvo Daurisma vo vašom tele.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Tehotenstvo

Počas užívania Daurisma nesmiete otehotnieť a nesmiete ho užívať, ak ste tehotná. Daurismo môže spôsobovať závažné vrodené chyby u detí alebo môže viesť k úmrtiu nenarodeného dieťaťa.

Váš lekár vám poskytne viac informácií o účinkoch Daurisma na nenarodené dieťa a pred začiatkom užívania Daurisma vám urobí tehotenský test.

Ak otehotníte alebo otehotnie vaša partnerka či máte podozrenie na tehotenstvo počas liečby Daurismom a po dobu 30 dní od poslednej dávky Daurisma, povedzte to ihneď svojmu lekárovi. Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Antikoncepcia u žien a mužov

Ženy

Počas užívania Daurisma a aspoň 30 dní od poslednej dávky Daurisma musíte vždy používať účinnú antikoncepciu. Porožprávjajte sa so svojim lekárom o antikoncepčných metódach, ktoré sú vhodné pre vás a vášho partnera.

Muži

Muži majú vždy používať účinnú antikoncepciu vrátane kondómov (so spermicídum, ak je to možné), a to aj v prípade, že ste podstúpili vazektómiu (trvalé zneploďnenie), počas užívania Daurisma a aspoň 30 dní od poslednej dávky Daurisma.

Počas užívania Daurisma a aspoň 30 dní od poslednej dávky Daurisma nesmiete darovať semeno.

Tieto informácie sú zhrnuté na vašej karte pacienta, ktorú vám poskytne váš lekár pri predpísaní lieku.

Dojčenie

Počas užívania Daurisma a počas jedného týždňa po poslednej dávke Daurisma nedojčíte. Nie je známe, či Daurismo prechádza do materského mlieka a môže poškodiť vaše dieťa.

Plodnosť

Daurismo môže ovplyvniť plodnosť u mužov aj žien. Predtým, ako začnete užívať Daurismo, obráťte sa na svojho lekára ohľadom zachovania plodnosti.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ak cítite únavu, máte svalové kŕče, bolesť alebo nevoľnosť počas liečby Daurismom, pri vedení vozidiel a obsluhu strojov dávajte pozor.

Daurismo obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Daurismo obsahuje laktózu

Tento liek obsahuje laktózu (nachádza sa v mlieku alebo mliečnych výrobkoch).

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Daurismo

Daurismo užívajte raz denne približne v rovnakom čase. Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je jedna 100 mg tableta užívaná cez ústa jedenkrát denne s jedlom alebo bez jedla.

Váš lekár môže dočasne alebo natrvalo znížiť vašu dávku alebo ukončiť liečbu, ak:

- sa u vás počas užívania Daurisma vyskytnú určité vedľajšie účinky (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“),
- máte nezvyčajné výsledky krvných testov (pozri časť 2 „Upozornenia a opatrenia“),
- užívate lieky, ktoré zasahujú do spôsobu, akým Daurismo funguje (pozri časť 2 „Iné lieky a Daurismo“).

Ak budete po užití Daurisma vracať

Ak budete po užití dávky Daurisma vracať, neužívajte extra dávku, ale užite ďalšiu dávku v obvyklom čase.

Ak užijete viac Daurisma, ako máte

Ak náhodou užijete príliš veľa tabliet, ihneď to povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Môže byť pre vás potrebná urgentná lekárska starostlivosť.

Ak zabudnete užiť Daurismo

Ak zabudnete užiť tabletu, užite ju čo najskôr, ak neprešlo viac ako 10 hodín od naplánovaného času užívania dávky. Pokiaľ prešlo viac ako 10 hodín, dávku vynechajte. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Daurismo

Neprestávajte užívať Daurismo, pokiaľ vám to nepovie váš lekár.

Je dôležité, aby ste Daurismo užívali každý deň, pokiaľ vám ho váš lekár predpisuje. Ak nemôžete užívať tento liek tak, ako vám predpísal váš lekár alebo ak máte pocit, že ho viac nepotrebuje, ihneď sa poraďte so svojím lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Daurismo môže spôsobovať závažné vrodené chyby. Môže tiež viesť k úmrtiu dieťaťa predtým, ako sa narodí alebo krátko po pôrode. Počas užívania tohto lieku nesmiete otehotniť (pozri časť 2 „Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Daurismo“).

Ďalšie vedľajšie účinky Daurisma v kombinácii s cytarabínom zahŕňajú:

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- znížená schopnosť krvi prenášať kyslík (nízka hladina hemoglobínu)
- strata krvi (krvácanie)
- vyššia ako normálna telesná teplota (horúčka)
- nutkanie na vracanie (nevoľnosť)
- strata chuti do jedla (anorexia)
- bolesť svalov (myalgia)
- pocit únavy (únava)
- znížený počet krvných doštičiek v krvi (trombocytopénia)
- riedka alebo vodnatá stolica (hnačka)
- infekcia pľúc, ktorá sťažuje dýchanie (zápal pľúc)
- zmeny chuti
- opuch rúk a nôh
- ťažkosti s vyprázdňovaním (zápcha)

- bolesť brucha
- vyrážka
- dýchavičnosť (dyspnoe)
- vracanie
- úbytok telesnej hmotnosti
- zníženie počtu bielych krviniek (leukopénia)
- zníženie počtu určitého typu bielych krviniek (neutrofilov) (neutropénia)
- bolesť kĺbov
- vypadávanie vlasov (alopécia)

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- zmeny elektrickej aktivity srdca (elektrokardiogram)
- príliš rýchly tlkot srdca, príliš silný tlkot srdca alebo skákajúci tep (pocity búšenia srdca)
- infekcia krvi
- pocity pálenia počas močenia a náhla potreba na močenie (môže ísť o príznaky infekcie močového systému)
- zápal v ústnej dutine

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Daurismo

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke a fólii blistra alebo fľaši po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Neužívajte tento liek, ak je balenie poškodené alebo vykazuje známky manipulácie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Daurismo obsahuje

- Liečivo je glasdegib.
Daurismo 25 mg filmom obalené tablety: každá filmom obalená tableta obsahuje glasdegib-maleát zodpovedajúci 25 mg glasdegibu.
Daurismo 100 mg filmom obalené tablety: každá filmom obalená tableta obsahuje glasdegib-maleát zodpovedajúci 100 mg glasdegibu.
- Ďalšie zložky sú:
Jadro tablety: sodná soľ karboxymetylškrobu, mikrokryštalická celulóza, bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý a stearát horečnatý. Pozri časť 2 „Daurismo obsahuje sodík“.
Filmový obal: monohydrát laktózy, hypromelóza, oxid titaničitý, makrogol, triacetín, žltý oxid železitý a červený oxid železitý (len 100 mg tablety). Pozri časť 2 „Daurismo obsahuje laktózu“.

Ako vyzerá Daurismo a obsah balenia

Filmom obalená tableta (tableta).

Daurismo 25 mg filmom obalené tablety

- Okrúhle, žlté filmom obalené tablety s označením „Pfizer“ na jednej strane a „GLS 25“ na druhej strane.
- Dodávané v blistroch po 10 tabliet. Každé balenie obsahuje 60 tabliet v 6 blistroch alebo v jednej plastovej fľaši.

Daurismo 100 mg filmom obalené tablety

- Okrúhle, svetlooranžové filmom obalené tablety s označením „Pfizer“ na jednej strane a „GLS 100“ na druhej strane.
- Dodávané v blistroch po 10 tabliet. Každé balenie obsahuje 30 tabliet v 3 blistroch alebo v jednej plastovej fľaši.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.