

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Daurismo 25 mg filmsko obložene tablete
Daurismo 100 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Daurismo 25 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje glazdegibijev maleat v količini, ki ustreza 25 mg glazdegiba.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1,3 mg laktoze monohidrata.

Daurismo 100 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje glazdegibijev maleat v količini, ki ustreza 100 mg glazdegiba.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Daurismo 25 mg filmsko obložene tablete

7 mm velika, okrogla, rumena filmsko obložena tableta z vtisnjeno oznako "Pfizer" na eni strani in "GLS 25" na drugi strani.

Daurismo 100 mg filmsko obložene tablete

11 mm velika, okrogla, blede oranžna filmsko obložena tableta z vtisnjeno oznako "Pfizer" na eni strani in "GLS 100" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Daurismo je v kombinaciji z majhnim odmerkom citarabina indicirano za zdravljenje novo diagnosticirane *de novo* ali sekundarne akutne mieloične levkemije (AML) pri odraslih bolnikih, ki niso kandidati za standardno indukcijsko kemoterapijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Daurismo sme predpisovati samo zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni, oziroma je treba to zdravilo predpisovati pod njegovim nadzorom.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 100 mg glazdegiba enkrat na dan v kombinaciji z majhnim odmerkom citarabina (glejte poglavje 5.1). Zdravljenje z glazdegibom je treba nadaljevati, dokler bolniku klinično koristi.

Zakasneli ali izpuščeni odmerek glazdegiba

Če bolnik odmerek izbruha, mu ne smemo dati nadomestnega odmerka, pač pa mora počakati do naslednjega načrtovanega odmerka. Če bolnik odmerek izpusti ali ga ne vzame ob običajnem času, ga mora vzeti takoj, ko se spomni, razen če je od načrtovanega časa odmerjanja minilo že več kot 10 ur; v tem primeru bolnik ne sme vzeti izpuščenega odmerka. Bolniki ne smejo vzeti 2 odmerkov hkrati, da bi nadomestili izpuščeni odmerek.

Prilagajanje odmerka

Glede na posameznikovo varnost in prenašanje zdravila bo morda potrebna prilagoditev odmerka. Če je potrebno zmanjšanje odmerka, je treba odmerek glazdegiba zmanjšati na 50 mg peroralno enkrat na dan.

Smernice za prilagajanje odmerkov in ukrepanje pri določenih neželenih učinkih so navedene v preglednicah 1, 2, 3 in 4.

Prilagajanje začetnega odmerka glede na bolnikovo starost, raso, spol ali telesno maso ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Ocenjevanje laboratorijskih vrednosti in nenormalnega intervala QT pred uvedbo zdravljenja

Pred uvedbo zdravljenja in vsaj enkrat na teden v prvem mesecu je treba oceniti celotno krvno sliko, elektrolite ter delovanje ledvic in jeter (glejte poglavje 4.4). Pred uvedbo zdravljenja s tem zdravilom in kot je klinično indicirano v nadaljevanju (npr. če bolnik poroča o mišičnih znakih in simptomih; glejte poglavje 4.4), je treba določiti ravni kreatin-kinaze (CK – creatine kinase) v serumu. Pred uvedbo zdravljenja, približno 1 teden po uvedbi in nato enkrat na mesec naslednja 2 meseca je treba spremljati elektrokardiogram (EKG) za oceno podaljšanja intervala QT, korigiranega za srčni utrip (QTc) (glejte poglavje 4.4).

Preglednica 1. Prilagajanje odmerka in ukrepanje v primeru neželenih učinkov – podaljšanje intervala QT (podaljšanje korigiranega intervala QT na vsaj 2 ločenih elektrokardiogramih (EKG))

Neželeni učinek: podaljšan QT na EKG	Priporočila za prilagajanje odmerka in ukrepanje
korigiran interval QT od 480 ms do 500 ms	Ocenite ravni elektrolitov in jih dodajte, kot je klinično indicirano. Preglejte in prilagodite sočasna zdravila z znanimi učinki podaljšanja intervala QT (glejte poglavje 4.5). Spremljajte EKG vsaj enkrat na teden še 2 tedna po izboljšanju podaljšanja intervala QT na 480 ms ali manj.
korigiran interval QT, daljši od 500 ms	Ocenite ravni elektrolitov in jih dodajte, kot je klinično indicirano. Preglejte in prilagodite sočasna zdravila z znanimi učinki podaljšanja intervala QT (glejte poglavje 4.5). Prekinite zdravljenje z zdravilom Daurismo. Zdravljenje z zdravilom Daurismo nadaljujte v zmanjšanem odmerku 50 mg enkrat na dan, ko se korigiran interval QT vrne na vrednost znotraj 30 ms od izhodiščne vrednosti ali na 480 ms ali manj. Spremljajte EKG vsaj enkrat na teden še 2 tedna po izboljšanju podaljšanja intervala QT. Razmislite o ponovnem povečanju odmerka zdravila Daurismo na 100 mg enkrat na dan, če za podaljšanje intervala QT lahko ugotovite drugo etiologijo.
podaljšanje korigiranega intervala QT in življenjsko ogrožajoča aritmija	Trajno prekinite zdravljenje z zdravilom Daurismo.

Preglednica 2. Prilagajanje odmerka in ukrepanje v primeru zvečanj vrednosti CK in neželenih učinkov, povezanih z mišicami

Neželeni učinek: resnost zvečanja vrednosti CK	Priporočila za prilagajanje odmerka in ukrepanje
stopnja 1 [zvečanje vrednosti CK > ZMN - 2,5 × ZMN]	Nadaljujte zdravljenje z zdravilom Daurismo v enakem odmerku in spremljajte ravni CK enkrat na teden do izboljšanja na izhodiščno raven in zatem enkrat na mesec. Spremljajte spremembe mišičnih simptomov do izboljšanja na izhodiščno raven. Redno preverjajte delovanje ledvic (serumski kreatinin) in poskrbite za zadostno hidracijo bolnika.
stopnja 2 brez okvare ledvic (serumski Cr ≤ ZMN) [zvečanje vrednosti CK > 2,5 × ZMN - 5 × ZMN]	Prekinite zdravljenje z zdravilom Daurismo in spremljajte ravni CK enkrat na teden do izboljšanja na izhodiščno raven. Spremljajte spremembe mišičnih simptomov do izboljšanja na izhodiščno raven. Po izboljšanju nadaljujte zdravljenje z zdravilom Daurismo v enakem odmerku in zatem merite ravni CK enkrat na mesec. Redno preverjajte delovanje ledvic (serumski kreatinin) in poskrbite za zadostno hidracijo bolnika. Če se simptomi ponovno pojavijo, prekinite zdravljenje z zdravilom Daurismo do izboljšanja na izhodiščno raven. Ponovno uvedite zdravilo Daurismo v odmerku 50 mg enkrat na dan in upoštevajte enaka priporočila za spremljanje. Če simptomi vztrajajo, razmislite o ukinitvi zdravljenja z zdravilom Daurismo.
stopnja 3 ali 4 brez okvare ledvic (serumski Cr ≤ ZMN) [stopnja 3 (zvečanje vrednosti CK > 5 × ZMN - 10 × ZMN)] [stopnja 4 (zvečanje vrednosti CK > 10 × ZMN)]	Prekinite zdravljenje z zdravilom Daurismo in spremljajte ravni CK enkrat na teden do izboljšanja na izhodiščno raven. Spremljajte spremembe mišičnih simptomov do izboljšanja na izhodiščno raven. Redno preverjajte delovanje ledvic (serumski kreatinin) in poskrbite za zadostno hidracijo bolnika. Če delovanje ledvic ni okvarjeno in se vrednost CK izboljša na izhodiščno, razmislite o nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Daurismo v odmerku 50 mg enkrat na dan. Ravni CK je treba meriti enkrat na teden še 2 meseca po ponovni uvedbi zdravila Daurismo, zatem pa enkrat na mesec.
stopnja 2, 3 ali 4 z okvaro ledvic (serumski Cr > ZMN skladno s CTCAE 4.0)	Če je delovanje ledvic okvarjeno, prekinite zdravljenje z zdravilom Daurismo in poskrbite za zadostno hidracijo bolnika ter ocenite druge sekundarne vzroke okvare ledvic. Spremljajte ravni CK in serumskega kreatinina enkrat na teden do izboljšanja na izhodiščno raven. Spremljajte spremembe mišičnih simptomov do izboljšanja na izhodiščno raven. Če se ravni CK in serumskega kreatinina vrnejo na izhodiščno raven, razmislite o nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Daurismo v odmerku 50 mg enkrat na dan in še 2 meseca merite ravni CK enkrat na teden, zatem pa enkrat na mesec; v nasprotnem primeru zdravljenje trajno ukinite.

Okrajšave: CK = kreatin-kinaza; Cr = kreatinin; ZMN = zgornja meja normale; CTCAE = merila NCI za poenoteno terminologijo neželenih dogodkov (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Preglednica 3. Prilagajanje odmerka in ukrepanje v primeru neželenih učinkov – hematološka toksičnost

Neželeni učinek: hematološka toksičnost	Priporočila za prilagajanje odmerka in ukrepanje
število trombocitov manj kot $10 \times 10^9/l$ v obdobju več kot 42 dni v odsotnosti bolezni	Trajno ukinite zdravljenje z zdravilom Daurismo in majhnim odmerkom citarabina.
število nevtrofilcev manj kot $0,5 \times 10^9/l$ v obdobju več kot 42 dni v odsotnosti bolezni	Trajno ukinite zdravljenje z zdravilom Daurismo in majhnim odmerkom citarabina.

Preglednica 4. Prilagajanje odmerka in ukrepanje v primeru neželenih učinkov – nehematološka toksičnost

Neželeni učinek: nehematološka toksičnost	Priporočila za prilagajanje odmerka in ukrepanje
	Če neželeni učinek pripišemo majhnemu odmerku citarabina in ne zdravilu Daurismo, lahko ta majhni odmerek citarabina prilagodimo, odmerjanje zdravila Daurismo pa ostane enako.
stopnja 3*	Prekinite zdravljenje z zdravilom Daurismo in/ali majhnim odmerkom citarabina, dokler se simptomi ne izboljšajo na stopnjo ≤ 1 ali se vrnejo na izhodiščno raven. Nadaljujte zdravljenje z zdravilom Daurismo v enakem odmerku ali v zmanjšanem odmerku 50 mg. Nadaljujte zdravljenje z majhnim odmerkom citarabina v enakem odmerku ali v zmanjšanem odmerku 15 mg ali 10 mg. Če se toksičnost ponovi, zdravljenje z zdravilom Daurismo in/ali majhnim odmerkom citarabina ukinite. [†]
stopnja 4*	Prekinite zdravljenje z zdravilom Daurismo, dokler se simptomi ne izboljšajo na stopnjo ≤ 1 ali se vrnejo na izhodiščno raven. Po izboljšanju nadaljujte zdravljenje z zdravilom Daurismo v odmerku 50 mg ali ukinite zdravljenje po presoji predpisovalca.

* Določanje stopenj v skladu s CTCAE 4.0: stopnja 1 je blaga, stopnja 2 zmerna, stopnja 3 huda in stopnja 4 življenjsko ogrožajoča.

[†] Ob odločitvi za trajno ukinitve zdravljenja z majhnim odmerkom citarabina je treba ukiniti tudi zdravljenje z zdravilom Daurismo, razen če ima posamezen bolnik od zdravljenja z zdravilom Daurismo klinično korist in zdravljenje z zdravilom Daurismo prenaša.

Okrajšave: CTCAE = merila NCI za poenoteno terminologijo neželenih dogodkov (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Prilagajanje odmerka pri sočasni uporabi z zmernimi induktorji CYP3A4

Sočasni uporabi zdravila Daurismo in zmernih induktorjev CYP3A4 se je treba izogibati. Če se sočasni uporabi zmernih induktorjev CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek zdravila Daurismo povečati na odmerek, ki ga bolnik še prenaša, kot je prikazano v preglednici 5. Po 7 dneh po ukinitvi zdravljenja z zmernim induktorjem CYP3A4 je treba nadaljevati zdravljenje z zdravilom Daurismo v odmerku, ki ga je bolnik prejemal pred uvedbo zmernega induktorja CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

Preglednica 5. Priporočila za prilagajanje odmerka zdravila Daurismo pri sočasni uporabi zmernih induktorjev CYP3A4

Trenutni odmerek	Prilagojeni odmerek
100 mg peroralno enkrat na dan	200 mg peroralno enkrat na dan
50 mg peroralno enkrat na dan	100 mg peroralno enkrat na dan

Posebne populacije

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro jeter prilagajanje odmerka ni priporočljivo (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni priporočljivo. Pri bolnikih, ki potrebujejo hemodializo, podatkov ni na voljo (glejte poglavje 5.2).

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Pri starejših bolnikih prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Daurismo pri pediatrični populaciji (stari < 18 let) nista bili dokazani. Zdravila Daurismo se ne sme uporabljati pri pediatrični populaciji, ker ni pričakovati pomembne terapevtske koristi v primerjavi z obstoječimi zdravljenji za pediatrične bolnike (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

Zdravilo Daurismo je za peroralno uporabo. Lahko se vzame s hrano ali brez nje.

Bolnike je treba spodbujati, da vzamejo svoj odmerek vsak dan ob približno istem času.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Embriofetalna toksičnost

Na osnovi njegovega mehanizma delovanja in ugotovitev iz študij embriofetalne razvojne toksičnosti na živalih velja, da lahko zdravilo Daurismo povzroči smrt zarodka oziroma ploda ali hude prirojene okvare, če ga jemljejo nosečnice. Nosečnice je treba sezniniti z morebitnim tveganjem za plod (glejte poglavje 4.6).

Zdravila Daurismo se ne sme uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Daurismo je treba pri bolnicah v rodni dobi preveriti, ali so noseče. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem z zdravilom Daurismo in še vsaj 30 dni po zadnjem odmerku vedno uporabljajo učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.6).

Moški

Glazdegib je lahko prisoten v spermi. Bolnike s partnerkami je treba sezniniti s potencialnim tveganjem za izpostavljenost prek sperme in jim naročiti, naj med zdravljenjem z zdravilom Daurismo in še vsaj 30 dni po zadnjem odmerku vedno uporabljajo učinkovito kontracepcijo, vključno s kondomom (s spermicidom, če je na voljo), tudi po vazektomiji, da preprečijo izpostavljenost noseče partnerke ali partnerke v rodni dobi (glejte poglavje 4.6).

Če bolnica ali partnerka bolnika zanosi ali domneva, da je zanosila med zdravljenjem z zdravilom Daurismo ali v 30 dneh po zadnjem odmerku, mora o tem takoj obvestiti zdravnika (glejte poglavje 4.6).

Na podlagi predkliničnih ugotovitev o varnosti velja, da lahko glazdegib potencialno zmanjša sposobnost razmnoževanja pri moških. Moški se morajo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Daurismo posvetovati glede učinkovitega ohranjanja plodnosti (glejte poglavje 4.6).

Podaljšanje intervala QT

V randomizirani študiji (Študija 1) pri bolnikih z AML in MDS (mielodisplastični sindrom) z velikim tveganjem, ki so se zdravili z zdravilom Daurismo in majhnim odmerkom citarabina v primerjavi samo z majhnim odmerkom citarabina, so poročali o podaljšanem intervalu QT stopnje 3/4 na EKG pri 3,5 % bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom Daurismo in majhnim odmerkom citarabina, ter pri 2,4 % bolnikov, ki se je zdravil samo z majhnim odmerkom citarabina.

Elektrolite je treba oceniti pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Daurismo, vsaj enkrat na teden v prvem mesecu, zatem pa enkrat na mesec ves čas zdravljenja. Nenormalne vrednosti elektrolitov je treba korigirati.

Oceniti je treba sočasna zdravila. Pri zdravilih z znanimi učinki podaljšanja QT in/ali močnim potencialom za zaviranje CYP3A4 je treba razmisliti o drugih možnostih.

EKG za oceno podaljšanja intervala QTc je treba spremljati pred uvedbo zdravila Daurismo, približno 1 teden po uvedbi zdravila in zatem enkrat na mesec naslednja 2 meseca. Pri bolnikih s sindromom prirojenega podaljšanja intervala QT, kongestivnim srčnim popuščanjem, nenormalnimi vrednostmi elektrolitov ali bolnikih, ki jemljejo zdravila z znanimi učinki podaljšanja QT, je priporočljivo pogostejše spremljanje EKG. Če je EKG nenormalen, ga je treba ponoviti. Anomalije je treba obravnavati takoj in treba je razmisliti o prilagoditvi odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Spremljanje krvne slike in delovanja jeter

Pred uvedbo zdravljenja in vsaj enkrat na teden v prvem mesecu je treba oceniti celotno krvno sliko ter delovanje jeter. Zatem je treba delovanje jeter in krvno sliko spremljati, kot je klinično indicirano, vendar vsaj enkrat na mesec. V primeru toksičnosti za jetra ali hematološke toksičnosti bo morda potrebna prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.2).

Neželeni učinki, povezani z mišicami

V Študiji 1 so mišične krče opazili pri 22,6 % bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom Daurismo in majhnim odmerkom citarabina, ter pri 4,8 % bolnikov, ki se je zdravil samo z majhnim odmerkom citarabina.

Vse bolnike, ki začnajo zdravljenje z zdravilom Daurismo, je treba seznaniti s tveganjem za neželene učinke, povezane z mišicami. Treba jim je naročiti, naj takoj poročajo o kakršnikoli nepojasneni bolečini v mišicah, občutljivosti ali oslabelosti mišic, ki se pojavi med zdravljenjem z zdravilom Daurismo, ali če simptomi vztrajajo po prekinitvi zdravljenja.

Pred uvedbo zdravila Daurismo in kot je klinično indicirano v nadaljevanju (npr. če bolnik poroča o mišičnih znakih in simptomih), je treba določiti ravni CK v serumu. Priporočljiva je obravnava močno zvečanih vrednosti CK na podlagi trenutnih standardov medicinske prakse in z upoštevanjem ustreznih smernic zdravljenja. Upoštevati je treba priporočila za prilagajanje odmerka ali ukrepanje (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Bolnike z obstoječo okvaro ledvic ali dejavniki tveganja za motnjo delovanja ledvic je treba skrbno spremljati. Delovanje ledvic je treba oceniti pred uvedbo zdravljenja in vsaj enkrat na teden v prvem mesecu zdravljenja z zdravilom Daurismo. Med zdravljenjem je treba elektrolite in delovanje ledvic spremljati enkrat na mesec (glejte poglavje 4.2).

Pomožne snovi

Intoleranca za laktozo

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki drugih zdravil na farmakokinetiko glazdegiba

In vitro je CYP3A4 odgovoren za večino deplecije glazdegiba in je prispeval k nastanku drugih manj pomembnih oksidativnih presnovkov, CYP2C8 in UGT1A9 pa imata manjši vlogi pri presnovi glazdegiba.

Snovi, ki lahko zvečajo koncentracijo glazdegiba v plazmi

Zaviralci CYP3A4

Ketokonazol, močan zaviralec CYP3A4, ki so ga dajali v odmerku 400 mg enkrat na dan v obdobju 7 dni, je pri enkratnem 200 mg peroralnem odmerku glazdegiba pri zdravih preskušancih povečal povprečno površino pod krivuljo (AUC_{inf}) za ~2,4-krat in največjo koncentracijo v plazmi (C_{max}) za 40 %. Ob sočasnem dajanju z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. boceprevir, kobicistat, konivaptan, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, telaprevir, troleandomicin, vorikonazol, ritonavir, grenivka ali sok grenivke) je potrebna previdnost, saj lahko pride do zvečanja koncentracije glazdegiba v plazmi. Če je mogoče, je priporočljivo drugo sočasno zdravilo brez potenciala ali s čim manjšim potencialom za zaviranje CYP3A4 (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki spreminjajo pH v želodcu

Sočasno dajanje enkratnega 100 mg odmerka glazdegiba na tešče skupaj z večkratnimi odmerki zaviralca protonske črpalke (PPI – proton-pump inhibitor), rabeprazola, ni spremenilo izpostavljenosti glazdegibu v plazmi (razmerje vrednosti AUC_{inf} : 100,6 %). Sočasno dajanje glazdegiba in zdravil za zmanjševanje kisline (vključno s PPI, antagonisti receptorjev H_2 in lokalno delujočimi antacidi) je dovoljeno.

Snovi, ki lahko zmanjšajo koncentracijo glazdegiba v plazmi

Induktorji CYP3A4

Rifampicin, močan induktor CYP3A4, ki so ga dajali v odmerku 600 mg enkrat na dan v obdobju 11 dni, je pri enkratnem 100 mg peroralnem odmerku glazdegiba pri zdravih preskušancih zmanjšal povprečno vrednost AUC_{inf} za 70 % in vrednost C_{max} za 35 %. Sočasni uporabi z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. rifampicin, karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenitoin in šentjanževka) se je treba izogibati, saj lahko zmanjšajo koncentracijo glazdegiba v plazmi.

Simulacije s farmakokinetičnim modeliranjem na fiziološki osnovi so pokazale, da sočasno dajanje efavirenza (zmernega induktorja CYP3A4) in glazdegiba zmanjša vrednost AUC_{inf} za 55 % in vrednost C_{max} za 25 %. Sočasni uporabi zmernih induktorjev CYP3A4 (npr. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcilin) se je treba izogibati, saj ravno tako lahko zmanjšajo koncentracijo

glazdegiba v plazmi (glejte poglavje 4.4). Če se sočasni uporabi zmernih induktorjev CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba povečati odmerek zdravila Daurismo (glejte poglavje 4.2).

Učinek glazdegiba na farmakokinetiko drugih zdravil

Farmakodinamične interakcije

Zdravila, ki znano podaljšajo interval QT

Glazdegib lahko podaljša interval QT. Zato je treba skrbno razmisliti o sočasni uporabi glazdegiba in drugih zdravil, ki znano podaljšajo interval QT ali povzročajo pojav torsades de pointes (kot so amjodaron, dizopiramid, dofetilid, ibutilid, sotalol, kinidin, droperidol, haloperidol, metadon, moksifloksacin, pimoziid) (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Farmakokinetične interakcije

Prenašalci zdravil

Študije *in vitro* so pokazale, da ima glazdegib v klinično pomembnih koncentracijah lahko potencial za zaviranje prenosa, posredovanega prek P-glikoproteina (P-gp, v prebavilih) in beljakovine odpornosti pri raku dojke (BCRP – breast cancer resistance protein, sistemsko in v prebavilih). Zato je treba substrate P-gp (npr. digoksin) ali BCRP z ozkim terapevtskim indeksom v kombinaciji z glazdegibom uporabljati previdno.

Študije in vitro zaviranja prenašalcev

Študije *in vitro* so pokazale, da ima glazdegib v klinično pomembnih koncentracijah lahko potencial za zaviranje beljakovine za ekstruzijo več zdravil in toksinov (MATE – multidrug and toxin extrusion protein)1 in MATE2K.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Če zdravilo Daurismo uporabljamo pri ženskah v rodni dobi, jim je treba svetovati, naj se izogibajo zanositvi. Pred uvedbo zdravljenja je treba pri bolnicah v rodni dobi preveriti, ali so noseče. Če bolnica zanosi med jemanjem zdravila Daurismo, jo je treba seznaniti z morebitno nevarnostjo za plod.

Na osnovi njegovega mehanizma delovanja in ugotovitev iz študij embriofetalnega razvoja na živalih velja, da lahko zdravilo Daurismo škoduje plodu, če ga jemljejo nosečnice. Ženske v rodni dobi, ki prejemajo to zdravilo, morajo med zdravljenjem z zdravilom Daurismo in še vsaj 30 dni po zadnjem odmerku vedno uporabljati učinkovito kontracepcijo. Če bolnica zanosi ali domneva, da je zanosila med zdravljenjem z zdravilom Daurismo ali v 30 dneh po zadnjem odmerku, mora o tem takoj obvestiti zdravnika (glejte poglavje 4.4).

Moški

Glazdegib je lahko prisoten v spermi. Bolniki med zdravljenjem z zdravilom Daurismo in še vsaj 30 dni po zadnjem odmerku ne smejo darovati sperme. Bolnike s partnerkami je treba seznaniti s potencialnim tveganjem za izpostavljenost prek sperme in jim naročiti, naj med zdravljenjem z zdravilom Daurismo in še vsaj 30 dni po zadnjem odmerku vedno uporabljajo učinkovito kontracepcijo, vključno s kondomom (s spermicidom, če je na voljo), tudi po vazektomiji, da preprečijo izpostavljenost noseče partnerke ali partnerke v rodni dobi. Bolniki morajo takoj obvestiti zdravnika, če njihova partnerka zanosi, medtem ko se zdravijo z zdravilom Daurismo ali v 30 dneh po zadnjem odmerku (glejte poglavje 4.4).

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Daurismo pri nosečnicah ni. Na osnovi njegovega mehanizma delovanja in ugotovitev iz študij embriofetalne razvojne toksičnosti na živalih velja, da lahko glazdegib škoduje

plodu, če ga jemljejo nosečnice (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Daurismo se ne sme uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Študij pri ljudeh za oceno učinka glazdegiba na nastajanje mleka, njegove prisotnosti v materinem mleku ali njegovih učinkov na dojenega otroka niso izvedli. Ni znano, ali se glazdegib in njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Glede na potencial za resne neželene učinke glazdegiba pri dojenih otrocih dojenje med zdravljenjem z zdravilom Daurismo in še vsaj 1 teden po zadnjem odmerku ni priporočljivo (glejte poglavje 5.3).

Plodnost

Na podlagi predkliničnih ugotovitev o varnosti velja, da lahko glazdegib potencialno zmanjša sposobnost razmnoževanja pri moških. Moški se morajo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Daurismo posvetovati glede učinkovitega ohranjanja plodnosti. Na podlagi njegovega mehanizma delovanja velja, da lahko zdravilo Daurismo zmanjša plodnost pri ženskah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Daurismo ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Kljub temu morajo biti bolniki, pri katerih se med jemanjem zdravila Daurismo pojavi utrujenost ali drugi simptomi (npr. mišični krči, bolečina, navzea), ki vplivajo na njihovo sposobnost normalnega reagiranja, med vožnjo ali upravljanjem strojev previdni.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Celokupni varnostni profil zdravila Daurismo temelji na podatkih iz kliničnih študij, vključno s Študijo 1 pri 84 bolnikih z AML ($n = 75$) in MDS z velikim tveganjem ($n = 9$). Mediana izpostavljenost zdravilu Daurismo v celotnem naboru podatkov je bila 75,5 dneva.

Najpogosteje (≥ 20 %) poročani neželeni učinki pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Daurismo, so bili anemija (45,2 %), krvavitve (45,2 %), febrilna nevtropenija (35,7 %), navzea (35,7 %), pomanjkanje apetita (33,3 %), utrujenost (30,9 %), mišični krči (30,9 %), trombocitopenija (30,9 %), pireksija (29,7 %), diareja (28,5 %), pljučnica (28,5 %), disgevizija (26,1 %), periferni edem (26,1 %), zaprtje (25 %), bolečina v trebuhu (25 %), izpuščaj (25 %), dispneja (25 %), bruhanje (21,4 %) in zmanjšanje telesne mase (20,2 %).

Najpogosteje poročani neželeni učinki, ki so pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Daurismo, privedli do zmanjšanja odmerka, so bili mišični krči (4,7 %), utrujenost (3,5 %), febrilna nevtropenija (3,5 %), anemija (2,3 %), trombocitopenija (2,3 %) in podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu (2,3 %). Najpogosteje poročani neželeni učinki, ki so pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Daurismo, privedli do trajne ukinitve zdravljenja, so bili pljučnica (5,9 %), febrilna nevtropenija (3,5 %) in navzea (2,3 %).

Seznam neželenih učinkov

V preglednici 6 so predstavljeni neželeni učinki, o katerih so poročali pri zdravilu Daurismo. Neželeni učinki so navedeni glede na organski sistem in kategorijo pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$) in pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki predstavljeni po padajoči pogostnosti učinkov vseh stopenj.

Preglednica 6: Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah (n = 84)

Organski sistem	Priporočeni izraz	Vse stopnje		
		pogostnost	vse stopnje (%)	stopnja ≥ 3 (%)
Infekcijske in parazitske bolezni	pljučnica	zelo pogosti	28,5	23,8
	sepsa	pogosti	5,9	5,9
	okužba sečil	pogosti	5,9	1,1
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija	zelo pogosti	45,2	41,6
	febrilna nevtropenija	zelo pogosti	35,7	35,7
	trombocitopenija	zelo pogosti	30,9	30,9
	nevtropenija	zelo pogosti	15,4	11,9
Presnovne in prehranske motnje	pomanjkanje apetita	zelo pogosti	33,3	3,5
Bolezni živčevja	disgevizija ^a	zelo pogosti	26,1	0
Srčne bolezni	podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu ^b	pogosti	8,3	3,5
	atrijska fibrilacija	pogosti	7,1	2,3
Žilne bolezni	krvavitve ^c	zelo pogosti	45,2	11,9
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja	zelo pogosti	25	7,1
Bolezni prebavil	navzea	zelo pogosti	35,7	2,3
	diareja	zelo pogosti	28,5	4,7
	zaprtje	zelo pogosti	25	1,1
	bolečina v trebuhu ^d	zelo pogosti	25	0
	bruhanje	zelo pogosti	21,4	2,3
	stomatitis	pogosti	4,7	0
Bolezni kože in podkožja	izpuščaji ^e	zelo pogosti	25	2,3
	alopecija	zelo pogosti	10,7	0
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični krči ^f	zelo pogosti	30,9	5,9
	artralgijska	zelo pogosti	11,9	0
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	zelo pogosti	30,9	14,2
	zmanjšanje telesne mase	zelo pogosti	20,2	2,3
	pireksija	zelo pogosti	29,7	2,3
	periferni edem	zelo pogosti	26,1	0
Preiskave	zmanjšanje števila trombocitov	zelo pogosti	16,6	16,6
	zmanjšanje števila belih krvnih celic	zelo pogosti	15,4	13
	zmanjšanje števila nevtrofilcev	zelo pogosti	13	13

^a. Disgevizija vključuje naslednja priporočena izraza: disgevizija, agevizija.

^b Podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu vključuje naslednja priporočena izraza: podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu, ventrikularna tahikardija.

^c Krvavitve vključujejo naslednje priporočene izraze: petehije, epistaksa, kontuzija, hematom, intrakranialna krvavitev, purpura, krvavitev iz danke, krvavitev iz zadnjika, ekhimoza, krvavitev v prebavilih, krvavitev iz dlesni, hematurija, krvavitev, krvavitev v ustih, krvavitev v možganih, krvavitev v očesni veznici, kontuzija očesa, krvavitev v očesu, krvavitev v želodcu, hematomeza, hemoptiza, krvavitev iz hemoroidov, hematom na mestu vsadka, podplutbe na mestu injiciranja, retroperitonealni hematom, subarahnoidna krvavitev, trombotična citopenična purpura, krvavitev v sapnik, krvavitev v sečnico.

^d. Bolečina v trebuhu vključuje naslednje priporočene izraze: bolečina v trebuhu, bolečina v zgornjem delu trebuha, bolečina v spodnjem delu trebuha.

^e. Izpuščaji vključujejo naslednje priporočene izraze: eritem, pruritus, izpuščaji, makulozni izpuščaji, makulopapulozni izpuščaji, pruritični izpuščaji.

^f. Mišični krči vključujejo naslednje priporočene izraze: nehotene mišične kontrakcije, mišični krči, mišična napetost, mišično-skeletna bolečina, mialgija.

Opis izbranih neželenih učinkov

Mišični krči

V Študiji 1 so mišične krče (vseh stopenj) opazili pri 22,6 % bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo Daurismo in majhen odmerek citarabina, v primerjavi s 4,8 % bolnikov v skupini, ki je prejela samo majhen odmerek citarabina. Mišične krče stopenj 3 in 4 so opazili pri 4,7 % bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo Daurismo in majhen odmerek citarabina, ter pri nobenem bolniku v skupini, ki je prejela samo majhen odmerek citarabina.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega antidota za zdravilo Daurismo ni. Zdravljenje prevelikega odmerjanja zdravila Daurismo mora obsegati simptomatsko zdravljenje in spremljanje z EKG.

V kliničnih študijah so glazdegib dajali v odmerkih do 640 mg/dan. Toksični učinki, ki so omejevali odmerek in o katerih so poročali, so bili navzea, bruhanje, dehidracija, hipotenzija, utrujenost, omotica, hipoksija, plevralni izliv in periferni edem.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), oznaka ATC: L01XJ03

Mehanizem delovanja

Glazdegib je zaviralec signalne poti Hedgehog (Hh), ki se veže na transmembransko beljakovino SMO (smoothened), kar privede do zmanjšane aktivnosti transkripcijskega faktorja z gliomom povezanega onkogene (GLI – glioma-associated oncogene) in signaliziranja po poti navzdol. Signalna pot Hh je potrebna za ohranjanje populacije levkemičnih matičnih celic (LSC – leukaemic stem cell), torej vezava glazdegiba na SMO in njegovo zaviranje SMO zmanjšata ravni GLI1 v celicah AML ter potencial celic AML za sprožitev levkemije. Signalna pot Hh sodeluje tudi pri odpornosti proti kemoterapiji in tarčnemu zdravljenju. V predkliničnem modelu AML je glazdegib v kombinaciji z majhnim odmerkom citarabina bolj zaviral večanje velikosti tumorja kot sam glazdegib ali sam majhen odmerek citarabina. Vendar pa mehanizem delovanja te kombinacije ni v celoti znan.

Elektrofiziologija srca

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Daurismo v supratrapevtskem odmerku > 270 mg, so opazili podaljšanje intervala QT, korigiranega za srčni utrip (QTc). Učinek dajanja glazdegiba na korigiran interval QT so ocenili v randomizirani, dvojno slepi, štirikrat križani, s placebom nadzorovani in odprti, z moksifloksacinom nadzorovani študiji z enkratnim odmerkom pri 36 zdravih preskušancih. Pri terapevtskih koncentracijah v plazmi (ki so jih dosegli z enkratnim 150 mg odmerkom) je bila največja sprememba korigiranega intervala QT, prilagojena za placebo in izhodišče, 8,03 ms (90 % IZ: 5,85; 10,22 ms). Pri približno dvakratni terapevtski koncentraciji (supratrapevtski, ki so jo dosegli z enkratnim 300 mg odmerkom) je bila sprememba intervala QTc 13,43 ms (95 % IZ: 11,25; 15,61 ms). Moksifloksacin (400 mg), ki so ga uporabili kot pozitivno kontrolo, je pokazal povprečno spremembo intervala QTc od izhodišča 13,87 ms. Nihče od

preskušancev po prejemu kateregakoli zdravljenja ni izpolnjeval kategorialnega kriterija absolutnega korigiranega intervala $QT \geq 480$ ms ali podaljšanja korigiranega intervala QT od izhodišča za ≥ 30 ms. Nobena od nenormalnosti EKG ni veljala za klinično pomembno oziroma raziskovalec o njih ni poročal kot o neželenih učinkih (glejte poglavje 4.4).

Poleg tega so po enkratnem odmerku in večkratnih odmerkih zbrali tudi zaporedne, trojne EKG za oceno učinka glazdegiba kot samostojne učinkovine na korigiranem intervalu QT pri 70 bolnikih z napredujočim rakom (od 5 mg do 640 mg enkrat na dan). Na podlagi analize izpostavljenosti in odziva je bila ocenjena povprečna sprememba intervala QTc od izhodišča 5,30 ms (95 % IZ: 4,40; 6,24 ms) pri povprečni opaženi vrednosti C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja po dajanju priporočenega odmerka glazdegiba 100 mg enkrat na dan.

Klinična učinkovitost in varnost

Zdravilo Daurismo v kombinaciji z majhnim odmerkom citarabina so preučevali v multicentrični, randomizirani, odprti študiji 2. faze (Študija 1) pri skupno 132 bolnikih, med katerimi je bilo 116 bolnikov s predhodno nezdravljeno *de novo* ali sekundarno AML, ki niso bili primerni za prejetje intenzivne kemoterapije, kot je bilo opredeljeno z izpolnjevanjem vsaj enega od naslednjih kriterijev: a) starost ≥ 75 let, b) huda srčna bolezen, c) izhodiščno stanje zmogljivosti 2 po skupini ECOG (eastern cooperative oncology group) ali d) serumski kreatinin ob izhodišču $> 1,3$ mg/dl. Bolnike so randomizirali v razmerju 2 : 1 na prejetje bodisi zdravila Daurismo (100 mg peroralno enkrat na dan) in majhnega odmerka citarabina (20 mg s.c. dvakrat na dan od 1. do 10. dne 28-dnevnega cikla) ($n = 78$) bodisi samo majhnega odmerka citarabina ($n = 38$) v 28-dnevni cikli do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Bolnike so glede na citogenetiko ob randomizaciji stratificirali po prognostičnem dejavniku tveganja (ugodno/srednje ugodno ali neugodno).

Demografski podatki in značilnosti bolezni ob izhodišču so prikazani v preglednici 7. Skupini zdravljenja sta bili na splošno uravnoteženi glede demografskih podatkov in značilnosti bolezni ob izhodišču. V obeh skupinah je imelo 40 % bolnikov z AML neugodno citogenetsko tveganje, 60 % pa ugodno/srednje ugodno citogenetsko tveganje.

Učinkovitost so ugotavljali z izboljšanjem celokupnega preživetja (OS – overall survival, opredeljeno od datuma randomizacije do smrti iz kateregakoli vzroka) v skupini, ki je prejela zdravilo Daurismo in majhen odmerek citarabina, v primerjavi s skupino, ki je prejela samo majhen odmerek citarabina. Po medianem spremljanju približno 20 mesecev z 81 % opaženih smrti je bila med bolniki z AML skupina, ki je prejela zdravilo Daurismo in majhen odmerek citarabina, boljša od skupine, ki je prejela samo majhen odmerek citarabina (slika 1). Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 8.

Preglednica 7. Demografski podatki in značilnosti bolezni ob izhodišču pri bolnikih z AML

Demografski podatki in značilnosti bolezni	Zdravilo Daurismo in majhen odmerek citarabina (n = 78)	Samo majhen odmerek citarabina (n = 38)
Demografski podatki		
Starost mediana (najmanj, največ) (leta) ≥ 75 let n (%)	77 (64; 92) 48 (62)	76 (58; 83) 23 (61)
Spol, n (%) moški ženski	59 (76) 19 (24)	23 (61) 15 (39)
Rasa, n (%) belci temnopolti ali Afroameričani Azijci	75 (96) 1 (1) 2 (3)	38 (100) 0 (0) 0 (0)
Značilnosti bolezni		
Anamneza bolezni, n (%) <i>de novo</i> AML sekundarna AML	38 (49) 40 (51)	18 (47) 20 (53)
Predhodna uporaba hipometilacijskega zdravila (decitabin ali azacitidin), n (%)	11 (14)	6 (16)
PS po ECOG^a, n (%) 0 do 1 2	36 (46) 41 (53)	20 (53) 18 (47)
Stanje citogenetskega tveganja, n (%) ugodno/srednje ugodno neugodno	49 (63) 29 (37)	21 (55) 17 (45)
Huda srčna bolezen ob izhodišču, n (%)	52 (67)	20 (53)
Serumski kreatinin ob izhodišču > 1,3 mg/dl, n (%)	15 (19)	5 (13)

Okrajšave: AML = akutna mieloična levkemija; PS po ECOG = stanje zmogljivosti (performance status) po skupini ECOG (eastern cooperative oncology group); n = število bolnikov.

^a Pri 1 bolniku v skupini, ki se je zdravila z zdravilom Daurismo in majhnim odmerkom citarabina, niso poročali o izhodiščnem stanju zmogljivosti po ECOG.

Preglednica 8. Rezultati učinkovitosti pri AML iz Študije 1

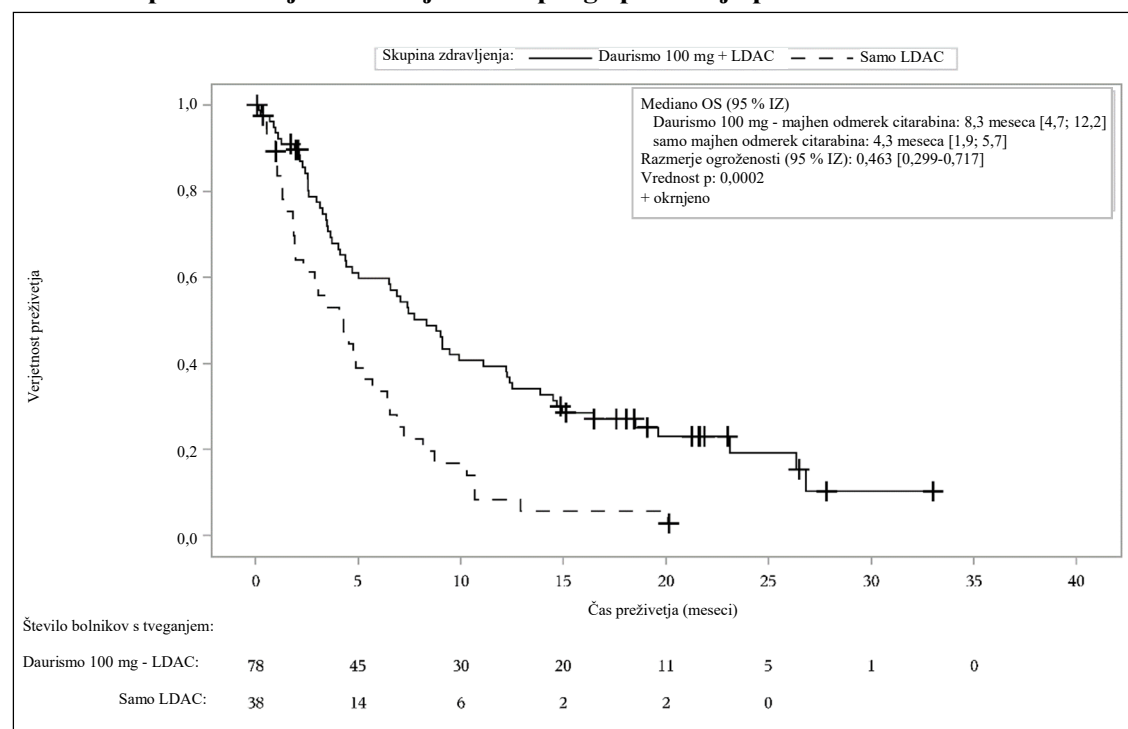
Opazovani dogodek/študijska populacija	Zdravilo Daurismo in majhen odmerek citarabina	Samo majhen odmerek citarabina
OS v študijski populaciji z AML	n = 78	n = 38
mediano preživetje, meseci (95 % IZ)	8,3 (4,7; 12,2)	4,3 (1,9; 5,7)
razmerje ogroženosti (95 % IZ) ^a	0,463 (0,299; 0,717)	
vrednost p ^b	0,0002	
OS v študijski populaciji z <i>de novo</i> AML	n = 38	n = 18
mediano preživetje, meseci (95 % IZ)	6,6 (3,7; 12,4)	4,3 (1,3; 10,7)
razmerje ogroženosti (95 % IZ) ^a	0,670 (0,362; 1,239)	
vrednost p ^b	0,0991	
OS v študijski populaciji s sekundarno AML	n = 40	n = 20
mediano preživetje, meseci (95 % IZ)	9,1 (4,4; 16,5)	4,1 (1,5; 6,4)
razmerje ogroženosti (95 % IZ) ^a	0,287 (0,151; 0,548)	
vrednost p ^b	< 0,0001	
Skupina z ugodnim/srednje ugodnim citogenetskim tveganjem	n = 49	n = 21
mediano preživetje, meseci (95 % IZ)	11,1 (7,1; 14,9)	4,4 (1,8; 8,7)
razmerje ogroženosti (95 % IZ) ^a	0,417 (0,233; 0,744)	
vrednost p ^b	0,0011	
Skupina z neugodnim citogenetskim tveganjem	n = 29	n = 17
mediano preživetje, meseci (95 % IZ)	4,4 (3,4; 9,1)	3,1 (1,1; 6,4)
razmerje ogroženosti (95 % IZ) ^a	0,528 (0,273; 1,022)	
vrednost p ^b	0,0269	

Okrajšave: AML = akutna mieloična levkemija; IZ = interval zaupanja; n = število bolnikov; OS = celokupno preživetje (overall survival).

^a Razmerje ogroženosti (zdravilo Daurismo in majhen odmerek citarabina/samo majhen odmerek citarabina) na osnovi Coxovega modela sorazmernih tveganj, stratificiranega po prognostični skupini.

^b 1-stranska vrednost p iz stratificiranega log-rank testa na osnovi citogenetskega tveganja.

Slika 1. Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja pri bolnikih z AML



Okrajšave: IZ = interval zaupanja; LDAC = majhen odmerek citarabina (low-dose cytarabine); OS = celokupno preživetje (overall survival).

Izboljšanje OS je bilo konsistentno v vseh vnaprej opredeljenih podskupinah glede na citogenetsko tveganje.

Na podlagi odziva po navedbi raziskovalca so bolniki z AML iz skupine, ki je prejela zdravilo Daurismo in majhen odmerek citarabina, dosegli številčno večjo stopnjo popolnega odziva (CR – complete response) (opredeljeno kot absolutno število nevtrofilcev $\geq 1000/\mu\text{l}$, število trombocitov $\geq 100\,000/\mu\text{l}$, $< 5\%$ blastnih celic v kostnem mozgu, neodvisnost od transfuzije in odsotnost ekstramedularne bolezni) (17,9 % [95 % IZ: 9,4 %; 26,5 %]) v primerjavi z bolniki iz skupine, ki je prejela samo majhen odmerek citarabina (2,6 % [95 % IZ: 0,0 %; 7,7 %]).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Daurismo za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju AML (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po enkratnem 100 mg odmerku glazdegiba hitro pride do največje koncentracije v plazmi, z medianim $T_{\max}$ 2 uri. Po večkratnem odmerjanju 100 mg enkrat na dan do doseženega stanja dinamičnega ravnovesja je bil mediani $T_{\max}$ glazdegiba od približno 1,3 ure do 1,8 ure.

Učinek hrane

Po peroralni uporabi tablet glazdegiba je povprečna absolutna biološka uporabnost 77,1 % v primerjavi z intravensko uporabo. Dajanje glazdegiba z zelo mastnim, visokokaloričnim obrokom je povzročilo 16 % manjšo izpostavljenost (AUC_{inf}) v primerjavi z dajanjem zjutraj, na tešče. Vpliv hrane na farmakokinetiko glazdegiba ne velja za klinično pomembnega. Glazdegib se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Po odmerjanju 100 mg glazdegiba enkrat na dan je bila pri bolnikih z rakom povprečna vrednost (koeficient variance, % KV) $C_{\max}$ glazdegiba 1252 ng/ml (44 %), AUC_{tau} pa 17 210 ng•h/ml (54 %).

Porazdelitev

Vezava glazdegiba *in vitro* na humane beljakovine v plazmi znaša 91 %. Povprečni (% KV) navidezni volumen porazdelitve (V_z/F) je po enkratnem 100 mg odmerku glazdegiba pri bolnikih s hematološkimi malignimi boleznimi znašal 188 (20) l.

Biotransformacija

Primarne presnovne poti glazdegiba sestavljajo N-demetilacija, glukuronidacija, oksidacija in dehidrogenacija. V plazmi sta N-desmetilni in N-glukuronidni presnovek glazdegiba prispevala k 7,9 % oziroma 7,2 % radioaktivnosti v obtoku. Drugi presnovki v plazmi so posamično prispevali k $< 5\%$ radioaktivnosti v obtoku.

Študije in vitro medsebojnega delovanja

Zaviranje in indukcija encimov CYP in vitro

Študije *in vitro* so pokazale, da zaviralci in induktorji encima CYP3A4 vplivajo na glazdegib. Glejte poglavje 4.5 za nadaljnjo razpravo o zmernih induktorjih CYP3A4. Močan zaviralec CYP3A4 je pri zdravih preskušancih povečal povprečno vrednost površine pod krivuljo (AUC_{inf}) enkratnega 200 mg peroralnega odmerka glazdegiba za ~2,4-krat, največjo koncentracijo v plazmi ($C_{\max}$) pa za 40 %. Močan induktor CYP3A4 je pri zdravih preskušancih zmanjšal povprečno vrednost AUC_{inf} enkratnega 100 mg odmerka glazdegiba za 70 %, vrednost $C_{\max}$ pa za 35 %. Uporabi glazdegiba z močnimi

induktorji se je treba izogibati, pri sočasnem dajanju glazdegiba z močnimi zaviralci CYP3A4 pa je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Izločanje

Povprečni ($\pm$ SD) razpolovni čas glazdegiba v plazmi je pri bolnikih znašal $17,4 \pm 3,7$ ure po enkratnem odmerku 100 mg glazdegiba. Geometrična sredina peroralnega očistka po večkratnem odmerjanju je znašala 6,45 l/h. Po peroralnem dajanju radioaktivno označenega 100 mg odmerka glazdegiba zdravim preskušancem so v urinu odkrili povprečno 48,9 % dane radioaktivnosti, v blatu pa 41,7 %. Celokupna povprečna masna bilanca dane radioaktivnosti v izločkih je bila 90,6 %. Nespremenjeni glazdegib je bil glavna sestavina v človeški plazmi, kjer je predstavljal 69,4 % celotne z zdravilom povezane snovi. Nespremenjeni glazdegib, ki so ga odkrili v urinu in blatu, je predstavljal 17,2 % oziroma 19,5 % odmerka.

Linearnost/nelinearnost

Sistemska izpostavljenost glazdegibu v stanju dinamičnega ravnovesja ($C_{\max}$ in AUC_{τ}) se je povečevala sorazmerno z odmerkom v razponu odmerjanja od 5 mg do 600 mg enkrat na dan.

Posebne populacije

Okvara jeter

Podatki iz namenskega farmakokinetičnega preskušanja so pokazali, da je bila izpostavljenost skupnemu glazdegibu v plazmi ($AUC_{\inf}$ in $C_{\max}$) podobna pri preskušancih z normalnim delovanjem jeter in preskušancih z zmerno okvaro jeter (razred B po klasifikaciji Child-Pugh), pri preskušancih s hudo okvaro jeter (razred C po klasifikaciji Child-Pugh) pa sta bili vrednosti geometrične sredine $AUC_{\inf}$ in $C_{\max}$ 24 % oziroma 42 % manjši v primerjavi s skupino z normalnim delovanjem jeter. Izpostavljenost nevezanemu glazdegibu (nevezana $AUC_{\inf}$) se je pri preskušancih z zmerno okvaro povečala za 18 %, pri preskušancih s hudo okvaro pa za 16 % v primerjavi s preskušanci z normalnim delovanjem jeter. Največja izpostavljenost nevezanemu glazdegibu (nevezana $C_{\max}$) se je povečala za 1 % pri preskušancih z zmerno okvaro jeter in zmanjšala za 11 % pri preskušancih s hudo okvaro jeter v primerjavi s preskušanci z normalnim delovanjem jeter. Te spremembe ne veljajo za klinično pomembne.

Okvara ledvic

Podatki iz namenskega farmakokinetičnega preskušanja pri preskušancih z različnimi stopnjami okvare delovanja ledvic kažejo, da se je skupna izpostavljenost glazdegibu ($AUC_{\inf}$) pri preskušancih z zmerno okvaro ledvic ($30 \text{ ml/min} \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min}$) povečala za 105 %, pri preskušancih s hudo okvaro ledvic ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min}$) pa za 102 % v primerjavi s preskušanci z normalnim delovanjem ledvic ($\text{eGFR} \geq 90 \text{ ml/min}$). Največja izpostavljenost glazdegibu ($C_{\max}$) se je pri preskušancih z zmerno okvaro ledvic povečala za 37 %, pri preskušancih s hudo okvaro ledvic pa za 20 % v primerjavi s preskušanci z normalnim delovanjem ledvic. Te spremembe ne veljajo za klinično pomembne.

Starejši bolniki

Med bolniki, ki so jim dodelili zdravljenje z zdravilom Daurismo in majhnim odmerkom citarabina ($n = 88$; Študija 1), jih je bilo 97,7 % starih 65 let ali več, 60,2 % pa 75 let ali več. Študija 1 ni vključevala zadostnega števila bolnikov, mlajših od 65 let, da bi bilo mogoče določiti razlike v neželenih učinkih v primerjavi s tistimi, o katerih so poročali bolniki, starejši od 65 let.

Starost, rasa, spol in telesna masa

Podatki pri bolnikih, mlajših od 65 let, so omejeni. Populacijske farmakokinetične analize pri odraslih bolnikih ($n = 269$) kažejo, da starost, spol, rasa in telesna masa nimajo klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko glazdegiba.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ugotovitve glede primarnih ciljnih organov po ponavljajoči se peroralni uporabi glazdegiba pri podganah in psih s trajanjem do 26 oziroma 39 tednov so vključevale učinke na ledvicah (degeneracija/nekroza) pri podganah in psih, učinke na jetrih (nekroza/vnetje) samo pri psih ter učinke na modih (degeneracija), rastočih sekalcih (nekroza/zlom), rastočih kosteh (delno do popolno zaprtje epifize) in perifernih živcih (degeneracija aksonov) samo pri podganah. Pri obeh živalskih vrstah so dodatna klinična opažanja vključevala alopecijo, zmanjšanje telesne mase in tresenje/trzanje mišic, kar so znani učinki razreda zaviralcev SMO. Te sistemske toksičnosti so bile na splošno odvisne od odmerka in so jih opazili pri izpostavljenostih v razponu od približno $< 0,03$ - do 8-kratnika klinično pomembne izpostavljenosti na podlagi predklinične in klinične primerjave opažene nevezane AUC pri priporočenem kliničnem odmerku 100 mg enkrat na dan.

Dokazali so popolno reverzibilnost toksičnosti za ledvice (degeneracija/nekroza), periferne živce (degeneracija aksonov) in semenske kanale (degeneracija mod) ter kliničnih opažanj tresenja/trzanja mišic z do 16-tedenskim okrevanjem, delno izboljšanje pa so dokazali tudi pri jetrih (nekroza/vnetje). Alopecija, učinki na kosteh in zobeh ter hipospermatogeneza v modih se niso izboljšali. Poleg tega so pri telemetrično obravnavanih psih ugotovili podaljšanje intervala QTc pri izpostavljenostih nevezani C_{max} , ki so bile približno 4-kratnik opažene izpostavljenosti nevezani C_{max} pri priporočenem kliničnem odmerku 100 mg enkrat na dan.

Glazdegib pri preskusu reverzne mutacije pri bakterijah (Amesov test) *in vitro* ni bil mutagen in pri preskusu kromosomskih aberacij na humanih limfocitih *in vitro* ni bil klastogen. Glazdegib pri preskusu mikronukleusov pri podganah ni bil klastogen ali aneugen.

Študij kancerogenosti z glazdegibom niso izvedli.

V študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri podganah so ugotovitve v moškem reproduktivnem traktu vključevale neželene spremembe na modih pri glazdegibu v odmerkih ≥ 50 mg/kg/dan ter so zajemale minimalno do hudo hipospermatogenezo z delno do popolno izgubo spermatogonijev, spermatocitov in spermatid ter degeneracijo mod. Hipospermatogeneza se ni izboljšala, degeneracija mod pa se je. Odmerek, pri katerem so pri samcih podgan opazili neželene učinke na moda, je znašal 50 mg/kg/dan pri ustreznih sistemskih izpostavljenostih, ki so bile približno 8-kratnik izpostavljenosti, povezanih z opaženo izpostavljenostjo pri ljudeh pri 100 mg odmerku enkrat na dan (na podlagi nevezane AUC pri ustrezni živalski vrsti). Varnostna meja za raven brez opaženih neželenih učinkov (NOAEL – no observed adverse effect level) (10 mg/kg/dan) je 0,6, torej nižja od klinično pomembne.

V študijah embriofetalne razvojne toksičnosti pri podganah in kuncih je bil glazdegib močno toksičen za konceptus, kar se je pokazalo s popolno resorpcijo in/ali splavom plodov ter teratogenimi učinki pri nižjih odmernih ravneh. Teratogeni učinki so vključevali kraniofacialne malformacije, malformacije okončin, šap/prstov, trupa in repa, dilatacijo možganov, nepravilno postavitev/malformacijo oči, nepravilno oblikovano glavo, majhen jezik, odsotnost mehkega neba, zob in notranjih organov, diafragmalno hernijo, edem, persistentni arteriozni trunkus, srčne okvare, odsotnost pljuč, odsotnost sapnika, anomalije reber in vretenc ter malformacije ali odsotnost struktur v apendikularnem skeletu (predvsem dolgih kosti). Hude razvojne malformacije so opazili pri sistemskih izpostavljenostih matere, manjših od pomembne izpostavljenosti pri ljudeh pri priporočenem odmerku 100 mg enkrat na dan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

natrijev karboksimetilškrob
mikrokristalna celuloza (E460(i))
kalcijski hidrogenfosfat (brezvodni) (E341(ii))
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga

laktoza monohidrat
hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol (E1521)
triacetin (E1518)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172) (samo 100 mg tablete)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC (polivinilklorida), zapečaten z aluminijasto folijo, ki vsebuje 10 filmsko obloženih tablet, ali plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE – high-density polyethylene) s polipropilensko zaporko, ki vsebuje 30 ali 60 filmsko obloženih tablet.

Daurismo 25 mg filmsko obložene tablete

Ena škatla vsebuje 60 filmsko obloženih tablet v 6 pretisnih omotih.
Ena škatla vsebuje 60 filmsko obloženih tablet v plastenki iz HDPE.

Daurismo 100 mg filmsko obložene tablete

Ena škatla vsebuje 30 filmsko obloženih tablet v 3 pretisnih omotih.
Ena škatla vsebuje 30 filmsko obloženih tablet v plastenki iz HDPE.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Daurismo 25 mg filmsko obložene tablete
EU/1/20/1451/001
EU/1/20/1451/002

Daurismo 100 mg filmsko obložene tablete
EU/1/20/1451/003
EU/1/20/1451/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. junij 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v vsaki državi članici, kjer bo zdravilo Daurismo na trgu, zagotoviti, da bodo zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, vsem moškim bolnikom izročili opozorilno kartico za bolnika. Opozorilna kartica za bolnika mora vsebovati naslednje ključne sestavine:

- Glazdegib je lahko prisoten v spermi, kar lahko predstavlja tveganje za reproduktivno in razvojno toksičnost.
- Učinkovito kontracepcijo (kondom s spermicidom, če je na voljo) je treba uporabljati še vsaj 30 dni po zadnjem odmerku zdravila, tudi po vazektomiji, zaradi možnega tveganja za izpostavljenost bolnikove partnerke glazdegibu prek sperme.
- Pomembnosti takojšnjega obveščanja zdravstvenega delavca ob sumu na nosečnost, bodisi če gre za sum na nosečnost pri bolnici oziroma pri bolnikovi partnerki.

- Opomnik, da med zdravljenjem z zdravilom Daurismo in še vsaj 30 dni po zadnjem odmerku ne smejo darovati sperme.
- Priporočilo, da se morajo moški pred začetkom zdravljenja z glazdegibom posvetovati glede učinkovitega ohranjanja plodnosti.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA – 25 MG TABLETE****1. IME ZDRAVILA**

Daurismo 25 mg filmsko obložene tablete
glazdegib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje glazdegibijev maleat v količini, ki ustreza 25 mg glazdegiba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo (za več informacij glejte navodilo za uporabo).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1451/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Daurismo 25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKE NA PLASTENKI – 25 MG TABLETE****1. IME ZDRAVILA**

Daurismo 25 mg filmsko obložene tablete
glazdegib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje glazdegibijev maleat v količini, ki ustreza 25 mg glazdegiba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo (za več informacij glejte navodilo za uporabo).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1451/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Daurismo 25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI – 25 MG TABLETE

1. IME ZDRAVILA

Daurismo 25 mg tablete
glazdegib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Europe MA EEIG (kot logotip imetnika dovoljenja za promet z zdravilom)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA – 100 MG TABLETE****1. IME ZDRAVILA**

Daurismo 100 mg filmsko obložene tablete
glazdegib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje glazdegibijev maleat v količini, ki ustreza 100 mg glazdegiba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo (za več informacij glejte navodilo za uporabo).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1451/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Daurismo 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI – 100 MG TABLETE****1. IME ZDRAVILA**

Daurismo 100 mg filmsko obložene tablete
glazdegib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje glazdegibijev maleat v količini, ki ustreza 100 mg glazdegiba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo (za več informacij glejte navodilo za uporabo).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1451/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Daurismo 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI – 100 MG TABLETE

1. IME ZDRAVILA

Daurismo 100 mg tablete
glazdegib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Europe MA EEIG (kot logotip imetnika dovoljenja za promet z zdravilom)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Daurismo 25 mg filmsko obložene tablete Daurismo 100 mg filmsko obložene tablete glazdegib

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Daurismo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Daurismo
3. Kako jemati zdravilo Daurismo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Daurismo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Daurismo in za kaj ga uporabljamo

Daurismo je zdravilo proti raku, ki vsebuje učinkovino glazdegib.

Zdravilo Daurismo uporabljamo skupaj z drugim zdravilom proti raku, citarabinom, za zdravljenje odraslih z novo diagnosticiranim krvnim rakom, imenovanim akutna mieloična levkemija (AML).

Kako zdravilo Daurismo deluje

Pri AML rakave celice, imenovane matične celice, nenehno proizvajajo nove levkemične rakave celice. Zdravilo Daurismo deluje tako, da zavira ključni proces, ki poteka v teh matičnih celicah, imenovan pot Hedgehog (Hh). S tem zmanjša njihovo sposobnost proizvodnje novih rakavih celic. Ker zdravilo Daurismo zavira pot Hh, lahko rakave celice postanejo dovzetnejše za zdravilo proti raku, citarabin, ki ga uporabljamo za zdravljenje AML. Kombinacija zdravila Daurismo in citarabina lahko podaljša verjetno dolžino življenja bolnikov, tako da zmanjša rast raka in morda poveča odmiranje rakavih celic.

Če imate kakršnakoli vprašanja o tem, kako deluje zdravilo Daurismo ali zakaj so vam predpisali to zdravilo, se posvetujte z zdravnikom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Daurismo

Ne jemljite zdravila Daurismo

- če ste alergični na glazdegib ali katerokoli sestavino tega zdravila (glejte poglavje 6 "Vsebina pakiranja in dodatne informacije").

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Daurismo se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če lahko zanosite oziroma lahko zanosi vaša partnerka (glejte poglavje 2 "Nosečnost, dojenje in plodnost");
- če ste kadarkoli imeli podaljšanje intervala QT (sprememba električne aktivnosti srca, ki lahko povzroči resen nereden srčni utrip) ali veste, da pri vas obstaja tveganje za to stanje;
- če jemljete druga zdravila, za katera so vam povedali, da lahko podaljšajo interval QT (glejte poglavje 2 "Druga zdravila in zdravilo Daurismo");
- če so preiskave krvi pokazale, da imate nenormalne ravni elektrolitov (npr. kalcija, magnezija, kalija);
- če imate težave z ledvicami;
- če ste v preteklosti imeli mišične krče ali oslabeledost mišic.

Med jemanjem tega zdravila nemudoma obvestite zdravnika,

- če vas med zdravljenjem z zdravilom Daurismo bolijo mišice ali imate nepojasnjene mišične krče ali oslabeledost mišic. Zdravnik bo morda moral spremeniti vaš odmerek ali začasno ali trajno prekiniti zdravljenje.

Pred zdravljenjem in med njim boste morali opravljati krvne preiskave za preverjanje elektrolitov, krvne slike, ravni kreatin kinaze ter delovanja ledvic in jeter, kot tudi elektrokardiogram.

Otroci in mladostniki

Zdravila Daurismo ne smemo uporabljati pri bolnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Daurismo

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo. To vključuje zdravila brez recepta in zdravila rastlinskega izvora. Zdravilo Daurismo lahko namreč vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil. Nekatera druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Daurismo.

Tveganje za pojav neželenih učinkov zdravila Daurismo lahko še zlasti povečajo naslednja zdravila:

- boceprevir – zdravilo za zdravljenje hepatitisa C;
- kobicistat, ritonavir, telaprevir – zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV;
- itakonazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol – zdravila za zdravljenje glivičnih okužb;
- troleandomicin – zdravilo za zdravljenje bakterijskih okužb;
- konivaptan – zdravilo za uravnavanje neravnovesja vode in soli.
- amjodaron, dizopiramid, dofetilid, ibutilid, sotalol, kinidin – zdravila za zdravljenje težav s srcem.
- droperidol, haloperidol, pimoizid – zdravila za zdravljenje psihoz.
- moksifloksacin – zdravilo za zdravljenje določene vrste bakterijskih okužb.
- metadon – zdravilo za zdravljenje bolečine in odvisnosti od opioidov.

Naslednja zdravila lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila Daurismo:

- karbamazepin, fenitoin – zdravili za zdravljenje epileptičnih napadov ali krčev;
- rifampicin – zdravilo za zdravljenje tuberkuloze (TB);
- šentjanževka (*Hypericum perforatum*) – zdravilo rastlinskega izvora za zdravljenje blage depresije in tesnobe;
- enzalutamid – zdravilo za zdravljenje raka prostate;
- mitotan – zdravilo za zdravljenje raka nadledvične žleze;
- bosentan – zdravilo za zdravljenje visokega krvnega tlaka;
- efavirenz, etravirin – zdravili za zdravljenje okužbe z virusom HIV;
- modafinil – zdravilo za zdravljenje motenj spanja;
- nafcilin – zdravilo za zdravljenje določenih vrst bakterijskih okužb;
- digoksin – zdravilo za zdravljenje bolezni srca.

Zdravilo Daurismo skupaj s hrano in pijačo

Med zdravljenjem z zdravilom Daurismo ne pijte soka grenivke oziroma ne jejte grenivke, saj lahko spremeni količino zdravila Daurismo v vašem telesu.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Nosečnost

Med jemanjem zdravila Daurismo ne smete zanositi in ga ne smete jemati, če ste noseči. Zdravilo Daurismo lahko povzroči resne prirojene okvare pri dojenčkih ali povzroči smrt nerojenega otroka.

Zdravnik vam bo posredoval več informacij o učinkih zdravila Daurismo na nerojenega otroka in bo pred začetkom zdravljenja z zdravilom opravil test nosečnosti.

Če med jemanjem zdravila Daurismo in še 30 dni po zadnjem odmerku zdravila Daurismo zanosite oziroma zanosi vaša partnerka, ali če sumite, da bi lahko bili noseči, se takoj posvetujte z zdravnikom. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Kontracepcija pri ženskah in moških

Ženske

Med jemanjem zdravila Daurismo in še vsaj 30 dni po zadnjem odmerku zdravila Daurismo morate vedno uporabljati učinkovito kontracepcijo. Z zdravnikom se posvetujte o metodah kontracepcije, ki so primerne za vas in vašega partnerja.

Moški

Moški morajo med jemanjem zdravila Daurismo in še vsaj 30 dni po zadnjem odmerku zdravila Daurismo vedno uporabljati učinkovito kontracepcijo, vključno s kondomi (s spermicidom, če je na voljo), tudi če so imeli vazektomijo.

Med zdravljenjem z zdravilom Daurismo in še vsaj 30 dni po zadnjem odmerku ne smete darovati sperme.

Te informacije so povzete na vaši kartici za bolnika, ki vam jo mora dati zdravnik, ko vam bo predpisal zdravilo.

Dojenje

Med jemanjem zdravila Daurismo in še 1 teden po zadnjem odmerku zdravila Daurismo ne dojite. Ni znano, ali zdravilo Daurismo prehaja v materino mleko in škoduje otroku.

Plodnost

Zdravilo Daurismo lahko vpliva na plodnost pri moških in ženskah. Pred začetkom jemanja zdravila Daurismo se z zdravnikom posvetujte o ohranjanju plodnosti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če ste med zdravljenjem z zdravilom Daurismo utrujeni ali se vam pojavijo mišični krči, bolečina ali navzea (občutek siljenja na bruhanje), bodite pri vožnji in upravljanju strojev posebno previdni.

Zdravilo Daurismo vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (manj kot 23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni, da je zdravilo Daurismo 'brez natrija'.

Zdravilo Daurismo vsebuje laktozo

To zdravilo vsebuje laktozo (ki je prisotna v mleku ali mlečnih izdelkih).

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Daurismo

Zdravilo Daurismo jemljite enkrat na dan, vsak dan ob približno istem času. Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je ena 100 mg tableta peroralno enkrat na dan s hrano ali brez nje.

Zdravnik vam bo morda zmanjšal odmerek ali prekinil zdravljenje, bodisi začasno bodisi trajno, če:

- se vam med jemanjem zdravila Daurismo pojavijo določeni neželeni učinki (glejte poglavje 4 "Možni neželeni učinki");
- imate nenormalne izvide krvnih preiskav (glejte poglavje 2 "Opozorila in previdnostni ukrepi");
- jemljete zdravila, ki lahko vplivajo na delovanje zdravila Daurismo (glejte poglavje 2 "Druga zdravila in zdravilo Daurismo").

Če po zaužitju zdravila Daurismo bruha

Če po zaužitju odmerka zdravila Daurismo bruha, ne vzemite dodatnega odmerka, ampak vzemite naslednji odmerek ob običajnem času.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Daurismo, kot bi smeli

Če pomotoma vzamete preveč tablet, nemudoma obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro. Morda boste potrebovali nujno zdravniško pomoč.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Daurismo

Če ste pozabili vzeti tableto, jo vzemite takoj, ko se spomnite, razen če je od načrtovanega časa za odmerek minilo že več kot 10 ur; v tem primeru odmerek izpustite. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Daurismo

Zdravila Daurismo ne prenehajte jemati, razen če vam to naroči zdravnik.

Pomembno je, da zdravilo Daurismo jemljete vsak dan, in sicer tako dolgo, kot vam predpiše zdravnik. Če zdravila ne morete jemati tako, kot vam je predpisal zdravnik, ali če se vam zdi, da ga ne potrebujete več, se takoj pogovorite z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravilo Daurismo lahko povzroči hude prirojene okvare. Prav tako lahko povzroči smrt otroka, preden se rodi ali kmalu po rojstvu. Med jemanjem tega zdravila ne smete zanositi (glejte poglavje 2 "Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Daurismo").

Drugi neželeni učinki zdravila Daurismo v kombinaciji s citarabinom vključujejo:

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- zmanjšanje sposobnosti krvi za prenašanje kisika (zmanjšane vrednosti hemoglobina)
- izgubljanje krvi (krvavitev)
- telesna temperatura, ki je višja kot običajno (zvišana telesna temperatura)
- občutek siljenja na bruhanje (navzea)
- pomanjkanje apetita (anoreksija)
- bolečine v mišicah (mialgija)

- utrujenost
- zmanjšanje števila krvnih ploščic v krvi (trombocitopenija)
- mehko ali vodeno blato (driska)
- okužba v pljučih, ki otežuje dihanje (pljučnica)
- spremembe okušanja
- otekanje rok in nog
- težave z odvajanjem blata (zaprtje)
- bolečina v trebuhu
- izpuščaj
- kratka sapa (dispneja)
- bruhanje
- zmanjšanje telesne mase
- zmanjšanje števila belih krvnih celic (levkopenija)
- zmanjšanje števila določene vrste belih krvnih celic (nevtrofilcev) (nevtropenija)
- bolečine v sklepih
- izpadanje las in dlak (alopecija)

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- spremembe električne aktivnosti srca (elektrokardiogram)
- prehitro ali premočno bitje srca ali preskakovanje srčnega utripa (palpitacije)
- okužba krvi
- pekoč občutek med uriniranjem in pogosta ter nujna potreba po uriniranju (lahko so simptomi vnetja sečil)
- draženje v ustih

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Daurismo

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu ali plastenki poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Ne uporabljajte tega zdravila, če je ovojnina poškodovana ali kaže znake odpiranja.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Daurismo

- Učinkovina je glazdegib.
Daurismo 25 mg filmsko obložene tablete: ena filmsko obložena tableta vsebuje glazdegibijev maleat v količini, ki ustreza 25 mg glazdegiba.
Daurismo 100 mg filmsko obložene tablete: ena filmsko obložena tableta vsebuje glazdegibijev maleat v količini, ki ustreza 100 mg glazdegiba.

- Druge sestavine zdravila so:
Jedro tablete: natrijev karboksimetilškrob, mikrokristalna celuloza, brezvodni kalcijev hidrofosfat in magnezijev stearat. Glejte poglavje 2 "Zdravilo Daurismo vsebuje natrij".
Filmska obloga: laktoza monohidrat, hipromeloza, titanov dioksid, makrogol, triacetin, rumeni železov oksid in rdeči železov oksid (samo 100 mg tablete). Glejte poglavje 2 "Zdravilo Daurismo vsebuje laktozo".

Izgled zdravila Daurismo in vsebina pakiranja

filmsko obložena tableta (tableta)

Daurismo 25 mg filmsko obložene tablete

- Okrogle, rumene filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako "Pfizer" na eni strani in "GLS 25" na drugi strani.
- Na voljo v pretisnih omotih z 10 tabletami. Eno pakiranje vsebuje 60 tablet v bodisi 6 pretisnih omotih ali v 1 plastenki.

Daurismo 100 mg filmsko obložene tablete

- Okrogle, blede oranžne filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako "Pfizer" na eni strani in "GLS 100" na drugi strani.
- Na voljo v pretisnih omotih z 10 tabletami. Eno pakiranje vsebuje 30 tablet v bodisi 3 pretisnih omotih ali v 1 plastenki.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel. +356 21344610

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.