

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Daurismo 25 mg comprimidos recubiertos con película
Daurismo 100 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Daurismo 25 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene maleato de glasdegib equivalente a 25 mg de glasdegib.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 1,3 mg de lactosa monohidrato.

Daurismo 100 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene maleato de glasdegib equivalente a 100 mg de glasdegib.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 5,0 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Daurismo 25 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película de color amarillo, redondo, de 7 mm y grabado con “Pfizer” en una cara y “GLS 25” en la otra cara.

Daurismo 100 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película de color naranja claro, redondo, de 11 mm y grabado con “Pfizer” en una cara y “GLS 100” en la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Daurismo está indicado, en combinación con dosis bajas de citarabina, para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA) *de novo* o secundaria de nuevo diagnóstico en pacientes adultos que no son candidatos para la quimioterapia de inducción estándar.

4.2 Posología y forma de administración

Daurismo únicamente debe ser prescrito por o bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de medicamentos contra el cáncer.

Posología

La dosis recomendada es de 100 mg de glasdegib una vez al día en combinación con dosis bajas de citarabina (ver sección 5.1). El tratamiento con glasdegib se debe continuar mientras el paciente obtenga un beneficio clínico.

Dosis retrasadas u olvidadas de glasdegib

Si se vomita una dosis, no se debe administrar una dosis de reemplazo; los pacientes deben esperar hasta la próxima dosis programada. Si se olvida o no se toma una dosis a la hora habitual, ésta se debe tomar tan pronto como el paciente lo recuerde, salvo que hayan pasado más de 10 horas desde la hora programada, en cuyo caso el paciente no debe tomar la dosis olvidada. Los pacientes no deben tomar 2 dosis al mismo tiempo para compensar una dosis olvidada.

Modificaciones de la dosis

Se pueden requerir modificaciones de la dosis según la seguridad y la tolerabilidad individuales. Si es necesario reducir la dosis, la dosis de glasdegib se debe reducir a 50 mg por vía oral una vez al día.

La modificación de la dosis y las pautas para el tratamiento de reacciones adversas específicas se proporcionan en las tablas 1, 2, 3 y 4.

No se requieren ajustes de la dosis inicial por motivo de edad, raza, sexo o peso del paciente (ver sección 5.2).

Evaluación y monitorización de las anomalías de laboratorio y del intervalo QT

Antes del inicio del tratamiento con Daurismo y al menos una vez por semana durante el primer mes se deben evaluar el hemograma, los electrolitos y la función renal y hepática. Los electrolitos y la función renal se deben monitorizar una vez al mes a lo largo de todo el tratamiento. Se deben obtener los niveles séricos de creatina quinasa (CK) antes de iniciar el tratamiento con Daurismo y según se indique clínicamente a partir de entonces (por ejemplo, si se notifican signos y síntomas musculares). Se deben vigilar los electrocardiogramas (ECG) antes del inicio del tratamiento con Daurismo, aproximadamente una semana después del inicio y, a partir de entonces, una vez al mes durante los siguientes dos meses para evaluar la prolongación del intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca (QTc). Se debe repetir el ECG si es anómalo. Ciertos pacientes pueden requerir una vigilancia del ECG más frecuente y continua (ver sección 4.4). Las anomalías se deben tratar inmediatamente.

Tabla 1. Modificación de la dosis y manejo de las reacciones adversas – prolongación del intervalo QT (prolongación del intervalo QT corregido en al menos 2 electrocardiogramas [ECG] separados)

Reacción adversa: ECG con QT prolongado	Modificación de la dosis y recomendaciones del manejo
Intervalo QT corregido desde 480 hasta 500 mseg	<p>Evalúe los niveles de electrolitos y complemente según se indique clínicamente.</p> <p>Revise y ajuste los medicamentos concomitantes con efectos conocidos sobre la prolongación del QT (ver sección 4.5).</p> <p>Monitoree los ECG al menos semanalmente durante 2 semanas después de la resolución de la prolongación del QT a un valor inferior o igual a 480 mseg.</p>

Reacción adversa: ECG con QT prolongado	Modificación de la dosis y recomendaciones del manejo
Intervalo QT corregido superior a 500 mseg	<p>Evalúe los niveles de electrolitos y complemente según se indique clínicamente.</p> <p>Revise y ajuste los medicamentos concomitantes con efectos conocidos sobre la prolongación del QT (ver sección 4.5).</p> <p>Interrumpa el tratamiento con Daurismo.</p> <p>Reanude el tratamiento con Daurismo a una dosis reducida de 50 mg una vez al día cuando el intervalo QT corregido vuelva a estar dentro de los 30 mseg iniciales o sea inferior o igual a 480 mseg.</p> <p>Monitoree los ECG al menos semanalmente durante 2 semanas después de la resolución de la prolongación del QT.</p> <p>Considere volver a aumentar la dosis de Daurismo a 100 mg al día si se puede identificar una etiología alternativa para la prolongación del QT.</p>
Prolongación del intervalo QT corregido y arritmia potencialmente mortal	Suspenda el tratamiento con Daurismo permanentemente.

Tabla 2. Modificación de la dosis y manejo de las elevaciones de la CK y los acontecimientos adversos relacionados con los músculos

Reacción adversa: gravedad de la elevación de la CK	Modificación de la dosis y recomendaciones del manejo
Grado 1 [elevación de la CK >LSN - 2,5 x LSN]	<p>Continúe el tratamiento con Daurismo a la misma dosis y vigile los niveles de la CK semanalmente hasta la resolución a valores iniciales y, a partir de entonces, mensualmente. Vigile los síntomas musculares para detectar cambios hasta la resolución a valores iniciales.</p> <p>Verifique la función renal (creatinina sérica) regularmente y asegúrese de que el paciente esté suficientemente hidratado.</p>
Grado 2 sin insuficiencia renal (Cr sérica \leq LSN) [elevación de la CK >2,5 x LSN - 5 x LSN]	<p>Interrumpa el tratamiento con Daurismo y vigile los niveles de CK semanalmente hasta la resolución a valores iniciales.</p> <p>Vigile los síntomas musculares para detectar cambios hasta la resolución a valores iniciales. Tras la resolución, reanude el tratamiento con Daurismo al mismo nivel de dosis y mida los niveles de CK mensualmente a partir de entonces.</p> <p>Verifique la función renal (creatinina sérica) regularmente y asegúrese de que el paciente esté suficientemente hidratado.</p> <p>Si los síntomas vuelven a aparecer, interrumpa el tratamiento con Daurismo hasta la resolución a valores iniciales. Reanude el tratamiento con Daurismo a 50 mg diarios y siga las mismas recomendaciones de monitorización. Si los síntomas persisten, considere suspender el tratamiento con Daurismo.</p>

Reacción adversa: gravedad de la elevación de la CK	Modificación de la dosis y recomendaciones del manejo
Grado 3 o 4 sin insuficiencia renal (Cr sérica \leq LSN) [Grado 3 (elevación de la CK >5 x LSN - 10 x LSN)] [Grado 4 (elevación de la CK >10 x LSN)]	<p>Interrumpa el tratamiento con Daurismo y vigile los niveles de CK semanalmente hasta la resolución a valores iniciales. Vigile los síntomas musculares para detectar cambios hasta la resolución a valores iniciales.</p> <p>Verifique la función renal (creatinina sérica) regularmente y asegúrese de que el paciente esté suficientemente hidratado.</p> <p>Si la función renal no se ve afectada y la CK remite hasta los valores iniciales, considere reanudar el tratamiento con Daurismo a 50 mg diarios. Se deben medir los niveles de CK semanalmente durante 2 meses después de la nueva administración de Daurismo y mensualmente a partir de entonces.</p>
Grado 2, 3 o 4 con insuficiencia renal (Cr sérica $>$ LSN según los CTCAE 4.0)	<p>Si la función renal se ve afectada, interrumpa el tratamiento con Daurismo, asegúrese de que el paciente esté suficientemente hidratado y evalúe otras causas secundarias de la insuficiencia renal.</p> <p>Vigile los niveles de CK y creatinina sérica semanalmente hasta la resolución a valores iniciales.</p> <p>Vigile los síntomas musculares para detectar cambios hasta la resolución a valores iniciales.</p> <p>Si los niveles de CK y creatinina sérica vuelven a los valores iniciales, considere reanudar el tratamiento con Daurismo a 50 mg diarios y mida los niveles de CK semanalmente durante 2 meses y luego mensualmente; de lo contrario, suspenda el tratamiento de forma permanente.</p>

Abreviaturas: CK = creatina quinasa; Cr = creatinina; LSN = límite superior de la normalidad; CTCAE = criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos.

Tabla 3. Modificación de la dosis y manejo de las reacciones adversas – Toxicidad hematológica

Reacción adversa: toxicidad hematológica	Modificación de la dosis y recomendaciones del manejo
Plaquetas inferiores a $10 \times 10^9/l$ durante más de 42 días en ausencia de enfermedad	Suspenda el tratamiento con Daurismo y citarabina a dosis bajas de forma permanente.
Recuento de neutrófilos inferior a $0,5 \times 10^9/l$ durante más de 42 días en ausencia de enfermedad	Suspenda el tratamiento con Daurismo y citarabina a dosis bajas de forma permanente.

Tabla 4. Modificación de la dosis y manejo de las reacciones adversas – Toxicidad no hematológica

Reacción adversa: toxicidad no hematológica	Modificación de la dosis y recomendaciones del manejo
Grado 3*	<p>Si la reacción adversa se atribuye a la citarabina a dosis bajas y no a Daurismo, se puede modificar la dosis de citarabina y continuar el tratamiento con Daurismo.</p> <p>Interrumpa el tratamiento con Daurismo y/o citarabina a dosis bajas hasta que los síntomas mejoren a grado ≤ 1 o vuelvan a los valores iniciales.</p> <p>Reanude el tratamiento con Daurismo con el mismo nivel de dosis o con una dosis reducida de 50 mg.</p> <p>Reanude citarabina a dosis bajas al mismo nivel de dosis o a una dosis reducida de 15 mg o 10 mg.</p> <p>Si se repite la toxicidad, suspenda el tratamiento con Daurismo y/o la citarabina a dosis bajas.†</p>
Grado 4*	<p>Interrumpa el tratamiento con Daurismo hasta que los síntomas mejoren a grado ≤ 1 o vuelvan a los valores iniciales.</p> <p>Tras la recuperación, reanude el tratamiento con Daurismo a una dosis de 50 mg o suspenda el tratamiento a discreción del médico.</p>

* Clasificación de acuerdo con CTCAE 4.0: grado 1 es leve, grado 2 es moderado, grado 3 es grave y grado 4 es potencialmente mortal.

† Si se toma la decisión de suspender permanentemente citarabina a dosis bajas, Daurismo también se debe suspender, a menos que el paciente individualmente obtenga un beneficio clínico y tolere el tratamiento con Daurismo.

Abreviaturas: CTCAE = criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos.

Modificación de la dosis para el uso concomitante con inductores moderados del CYP3A4

Se debe evitar el uso concomitante de Daurismo con inductores moderados del CYP3A4. Si no se puede evitar el uso concomitante de inductores moderados del CYP3A4, la dosis de Daurismo se debe aumentar en función de lo que se tolere, tal y como se muestra en la tabla 5. Después de suspender el tratamiento con el inductor moderado del CYP3A4 durante 7 días, se debe reanudar la dosis de Daurismo tomada antes de iniciar el tratamiento con el inductor moderado del CYP3A4 (ver sección 4.5).

Tabla 5. Recomendaciones de modificación de la dosis para Daurismo con el uso concomitante de inductores moderados del CYP3A4

Dosis actual	Dosis ajustada
100 mg por vía oral una vez al día	200 mg por vía oral una vez al día
50 mg por vía oral una vez al día	100 mg por vía oral una vez al día

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No se recomiendan ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se recomiendan ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. No se dispone de datos en pacientes que requieren hemodiálisis (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Daurismo en la población pediátrica (<18 años de edad). Daurismo no se debe utilizar en la población pediátrica porque no se espera ningún beneficio terapéutico significativo sobre los tratamientos existentes para los pacientes pediátricos (ver sección 5.1).

Forma de administración

Daurismo se administra por vía oral. Se puede tomar con o sin alimentos.

Se debe recomendar a los pacientes que tomen la dosis aproximadamente a la misma hora todos los días.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Toxicidad embriofetal

Teniendo en cuenta su mecanismo de acción y los hallazgos en los estudios de toxicidad del desarrollo embriofetal en animales, Daurismo puede causar la muerte embriofetal o defectos congénitos graves si se administra a una mujer embarazada. Se debe informar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto (ver sección 4.6).

Daurismo no se debe usar durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no usan anticonceptivos. Se debe comprobar si las pacientes en edad fértil están embarazadas antes de iniciar el tratamiento con Daurismo. Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que siempre usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Daurismo y durante al menos 30 días después de la última dosis (ver sección 4.6).

Hombres

Glasdegib puede estar presente en el semen. Se debe informar a los pacientes con parejas femeninas sobre el riesgo potencial de exposición a través del semen y recomendarles utilizar siempre métodos anticonceptivos efectivos, incluido el preservativo (con espermicida, si está disponible), incluso después de una vasectomía, para evitar la exposición de una pareja embarazada o una pareja en edad fértil durante el tratamiento con Daurismo y durante al menos 30 días después de la última dosis (ver sección 4.6).

Si una paciente o la pareja de un paciente se queda embarazada, o sospecha un embarazo durante el tratamiento con Daurismo o durante los 30 días posteriores a la última dosis, debe informar a su profesional sanitario inmediatamente (ver sección 4.6).

De acuerdo a los hallazgos de seguridad no clínicos, glasdegib tiene el potencial de afectar a la función reproductiva en los hombres. Los hombres deben buscar asesoramiento sobre la preservación eficaz de la fertilidad antes de iniciar el tratamiento con Daurismo (ver sección 4.6).

Prolongación del intervalo QT

En un estudio aleatorizado (estudio 1) de pacientes con LMA y SMD (síndrome mielodisplásico) de alto riesgo, tratados con Daurismo y citarabina a dosis bajas frente a citarabina a dosis bajas en monoterapia, se notificaron prolongaciones del QT de grado 3/4 en los ECG, en el 3,5% de los pacientes tratados con Daurismo con citarabina a dosis bajas en comparación con el 2,4% de los pacientes tratados con citarabina a dosis bajas en monoterapia.

Se deben evaluar los electrolitos antes del inicio del tratamiento con Daurismo, al menos una vez por semana durante el primer mes, y luego una vez al mes durante la duración del tratamiento. Se deben corregir las alteraciones electrolíticas.

Se deben evaluar los medicamentos concomitantes. Se deben considerar alternativas para aquellos medicamentos con efectos conocidos sobre la prolongación del QT y/o aquellos que sean potenciales inhibidores potentes del CYP3A4.

Se debe monitorizar el ECG antes del inicio del tratamiento con Daurismo, aproximadamente una semana después del inicio, y luego una vez al mes durante los siguientes dos meses para evaluar la prolongación del intervalo QTc. Se recomienda una monitorización más frecuente del ECG en pacientes con síndrome del QT largo congénito, insuficiencia cardíaca congestiva, alteraciones electrolíticas o en aquellos que toman medicamentos con efectos conocidos sobre la prolongación del QT. Se debe repetir el ECG si es anómalo. Las anomalías se deben tratar inmediatamente y se debe considerar la modificación de la dosis (ver las secciones 4.2 y 4.5).

Acontecimientos adversos relacionados con los músculos

En el estudio 1, se observaron espasmos musculares en el 22,6% de los pacientes tratados con Daurismo y citarabina a dosis bajas en comparación con el 4,8% de los pacientes tratados con citarabina a dosis bajas en monoterapia.

Se debe informar a todos los pacientes que comienzan el tratamiento con Daurismo del riesgo de acontecimientos adversos relacionados con los músculos. Se les debe indicar que notifiquen inmediatamente cualquier dolor muscular, dolor a la palpación o debilidad sin causa aparente que aparezca durante el tratamiento con Daurismo o si los síntomas persisten después de suspender el tratamiento.

Se deben obtener los niveles séricos de CK antes de iniciar el tratamiento con Daurismo y según se indique clínicamente a partir de entonces (por ejemplo, si se notifican signos y síntomas musculares). Se recomienda el manejo de la elevación de la CK de alto grado de acuerdo a las normas actuales de práctica clínica y siguiendo las guías de tratamiento adecuadas. Se deben seguir las recomendaciones de modificación de dosis o de tratamiento (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes con insuficiencia renal preexistente o factores de riesgo de disfunción renal. Se debe evaluar la función renal antes del inicio del tratamiento y al menos una vez por semana durante el primer mes de tratamiento con Daurismo. Los electrolitos y la función renal se deben vigilar una vez al mes durante toda la duración del tratamiento (ver sección 4.2).

Excipientes

Intolerancia a la lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de glasdegib

In vitro, el CYP3A4 es responsable de la mayor parte de la disminución de glasdegib y contribuye a la formación de otros metabolitos oxidativos secundarios, mientras que el CYP2C8 y la UGT1A9 desempeñan una función menor en el metabolismo de glasdegib.

Fármacos que pueden aumentar la concentración plasmática de glasdegib

Inhibidores del CYP3A4

El ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, a una dosis de 400 mg una vez al día durante 7 días, aumentó la media del área bajo la curva (AUC_{inf}) ~2,4 veces y la concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) en un 40% de una única dosis oral de 200 mg de glasdegib en sujetos sanos. Se debe tener precaución cuando se administre concomitantemente con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, boceprevir, cobicistat, conivaptán, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, telaprevir, troleandomicina, voriconazol, ritonavir, pomelo o zumo de pomelo), ya que se puede producir un aumento en la concentración plasmática de glasdegib. Si es posible, se recomienda un medicamento concomitante alternativo con un potencial de inhibición del CYP3A4 nulo o mínimo (ver sección 4.4).

Medicamentos que alteran el pH gástrico

La administración conjunta de una dosis única de glasdegib de 100 mg en ayunas con múltiples dosis del inhibidor de la bomba de protones (IBP), rabeprazol, no produjo cambios en la exposición plasmática de glasdegib (cociente del AUC_{inf} : 100,6%). Se permite la administración concomitante de glasdegib con reductores gástricos (incluidos los IBP, antihistamínicos H_2 y antiácidos de acción local).

Fármacos que pueden disminuir la concentración plasmática de glasdegib

Inductores del CYP3A4

La rifampicina, un inductor potente del CYP3A4, administrada a una dosis de 600 mg una vez al día durante 11 días, redujo la media del AUC_{inf} en un 70% y la $C_{máx}$ en un 35% de una dosis única de 100 mg de glasdegib en sujetos sanos. Se debe evitar el uso concomitante con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, enzalutamida, mitotano, fenitoína y hierba de San Juan), ya que es probable que disminuyan las concentraciones plasmáticas de glasdegib.

Las simulaciones utilizando modelos farmacocinéticos basados en la fisiología sugirieron que la administración conjunta de efavirenz (un inductor moderado del CYP3A4) con glasdegib disminuyó el AUC_{inf} de glasdegib en un 55% y la $C_{máx}$ en un 25%. Se debe evitar el uso concomitante de inductores moderados del CYP3A4 (por ejemplo, bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo, nafcilina), ya que también pueden reducir las concentraciones plasmáticas de glasdegib (ver sección 4.4). Si no se puede evitar el uso concomitante de inductores moderados del CYP3A4, se debe aumentar la dosis de Daurismo (ver sección 4.2).

Efecto de glasdegib sobre la farmacocinética de otros medicamentos.

Interacciones farmacodinámicas

Medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT

Glasdegib puede prolongar el intervalo QT. Por lo tanto, se debe considerar cuidadosamente el uso concomitante de glasdegib con otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT o inducen *Torsade de Pointes* (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Interacciones farmacocinéticas

Transportadores de fármacos

Los estudios *in vitro* indicaron que glasdegib puede tener el potencial de inhibir el transporte mediado por la glucoproteína P (P-gp, tracto gastrointestinal [GI]) y el transporte mediado por la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés, de forma sistémica y en el tracto GI) a concentraciones clínicamente relevantes. Por lo tanto, los sustratos con índice terapéutico estrecho de la P-gp (por ejemplo, digoxina) o BCRP se deben usar con precaución en combinación con glasdegib.

Estudios in vitro de inhibición del transportador

Los estudios *in vitro* indicaron que glasdegib puede tener el potencial de inhibir el transportador de extrusión de multifármacos y toxinas (MATE)1 y MATE2K a concentraciones clínicamente relevantes.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en varones y mujeres

Si Daurismo se usa en mujeres en edad fértil, se les debe aconsejar que eviten quedarse embarazadas. Se debe comprobar si las pacientes en edad fértil están embarazadas antes de iniciar el tratamiento. Si la paciente se queda embarazada mientras toma Daurismo, se le debe informar sobre el peligro potencial para el feto.

Teniendo en cuenta su mecanismo de acción y los hallazgos de los estudios de desarrollo embrionario en animales, Daurismo puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada. Las mujeres en edad fértil que reciben este medicamento siempre deben usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Daurismo y durante al menos 30 días después de la última dosis. Si una paciente se queda embarazada o sospecha que está embarazada durante el tratamiento con Daurismo o durante los 30 días posteriores a la última dosis, debe notificárselo a su profesional sanitario inmediatamente (ver sección 4.4).

Hombres

Glasdegib puede estar presente en el semen. Los pacientes no deben donar semen durante el tratamiento con Daurismo y durante al menos 30 días después de la última dosis. Se debe informar a los pacientes con parejas femeninas sobre el riesgo potencial de exposición a través del semen y recomendarles utilizar siempre métodos anticonceptivos eficaces, incluido el preservativo (con espermicida, si está disponible), incluso después de una vasectomía, para evitar la exposición de una pareja embarazada o una pareja en edad fértil durante el tratamiento con Daurismo y durante al menos 30 días después de la última dosis. Los pacientes varones deben informar a su profesional sanitario inmediatamente si su pareja se queda embarazada durante el tratamiento con Daurismo o durante los 30 días posteriores a la última dosis (ver sección 4.4).

Embarazo

No hay datos sobre el uso de Daurismo en mujeres embarazadas. Teniendo en cuenta su mecanismo de acción y los hallazgos en los estudios de toxicidad del desarrollo embrionario en animales, glasdegib puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada (ver sección 5.3). Daurismo no se debe usar durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no usen anticonceptivos (ver sección 4.4).

Lactancia

No se han realizado estudios en humanos para evaluar el efecto de glasdegib en la producción de leche, su presencia en la leche materna o sus efectos en el lactante. Se desconoce si glasdegib o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Dado el potencial de reacciones adversas graves en lactantes con glasdegib, no se recomienda dar el pecho durante el tratamiento con Daurismo y durante al menos una semana después de la última dosis (ver sección 5.3).

Fertilidad

De acuerdo a los hallazgos de seguridad preclínicos, glasdegib tiene el potencial de afectar a la función reproductiva en los hombres. Los hombres deben buscar asesoramiento sobre la preservación eficaz de la fertilidad antes de iniciar el tratamiento con Daurismo. Teniendo en cuenta su mecanismo de acción, Daurismo puede dañar a la fertilidad femenina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Daurismo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Sin embargo, los pacientes que experimentan fatiga u otros síntomas (por ejemplo, calambres musculares, dolor, náuseas) que afectan a la capacidad de reaccionar normalmente mientras toman Daurismo deben tener precaución al conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de Daurismo se basa en los datos de estudios clínicos, incluyendo el estudio 1 en 84 pacientes con LMA (N = 75) y SMD de alto riesgo (N = 9). La mediana de exposición a Daurismo en el conjunto de datos fue de 75,5 días.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia ($\geq 20\%$) en pacientes que recibieron Daurismo fueron anemia (45,2%), hemorragias (45,2%), neutropenia febril (35,7%), náuseas (35,7%), disminución del apetito (33,3%), fatiga (30,9%), espasmos musculares (30,9%), trombocitopenia (30,9%), pirexia (29,7%), diarrea (28,5%), neumonía (28,5%), disgeusia (26,1%), edema periférico (26,1%), estreñimiento (25,0%), dolor abdominal (25,0%), erupción cutánea (25,0%), disnea (25,0%), vómitos (21,4%) y disminución del peso corporal (20,2%).

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia que condujeron a reducciones de dosis en pacientes que recibieron Daurismo fueron espasmos musculares (4,7%), fatiga (3,5%), neutropenia febril (3,5%), anemia (2,3%), trombocitopenia (2,3%) y prolongaciones del QT en el electrocardiograma (2,3%). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia que condujeron a la suspensión permanente en pacientes que recibieron Daurismo fueron neumonía (5,9%), neutropenia febril (3,5%) y náuseas (2,3%).

Tabla de reacciones adversas

La tabla 6 presenta las reacciones adversas notificadas con Daurismo. Las reacciones adversas se enumeran según el sistema de clasificación de órganos y categorías de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$) y frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencias de cualquier grado.

Tabla 6: Reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos (N=84)

Sistema de clasificación de órganos	Término preferido	Todos los grados		
		Frecuencia	Todos los grados (%)	Grado ≥ 3 (%)
Infecciones e infestaciones	Neumonía	Muy frecuente	28,5	23,8
	Sepsis	Frecuente	5,9	5,9
	Infección del tracto urinario	Frecuente	5,9	1,1
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Muy frecuente	45,2	41,6
	Neutropenia febril	Muy frecuente	35,7	35,7
	Trombocitopenia	Muy frecuente	30,9	30,9
	Neutropenia	Muy frecuente	15,4	11,9
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	Muy frecuente	33,3	3,5
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia ^a	Muy frecuente	26,1	0,0
Trastornos cardiacos	Electrocardiograma con QT prolongado ^b	Frecuente	8,3	3,5
	Fibrilación auricular	Frecuente	7,1	2,3
Trastornos vasculares	Hemorragias ^c	Muy frecuente	45,2	11,9
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Muy frecuente	25,0	7,1

Sistema de clasificación de órganos	Término preferido	Todos los grados		
		Frecuencia	Todos los grados (%)	Grado ≥ 3 (%)
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Muy frecuente	35,7	2,3
	Diarrea	Muy frecuente	28,5	4,7
	Estreñimiento	Muy frecuente	25,0	1,1
	Dolor abdominal ^d	Muy frecuente	25,0	0,0
	Vómitos	Muy frecuente	21,4	2,3
	Estomatitis	Frecuente	4,7	0,0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción ^e	Muy frecuente	25,0	2,3
	Alopecia	Muy frecuente	10,7	0,0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres musculares ^f	Muy frecuente	30,9	5,9
	Artralgia	Muy frecuente	11,9	0,0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Muy frecuente	30,9	14,2
	Disminución de peso	Muy frecuente	20,2	2,3
	Pirexia	Muy frecuente	29,7	2,3
	Edema periférico	Muy frecuente	26,1	0,0
Exploraciones complementarias	Recuento de plaquetas disminuido	Muy frecuente	16,6	16,6
	Recuento de glóbulos blancos disminuido	Muy frecuente	15,4	13,0
	Recuento de neutrófilos disminuido	Muy frecuente	13,0	13,0

^a. Disgeusia incluye los siguientes términos preferidos: disgeusia, ageusia.

^b. Electrocardiograma con intervalo QT prolongado incluye los siguientes términos preferidos: electrocardiograma con intervalo QT prolongado, taquicardia ventricular.

^c. Hemorragias incluye los siguientes términos preferidos: petequias, epistaxis, contusión, hematoma, hemorragia intracraneal, púrpura, hemorragia rectal, hemorragia anal, equimosis, hemorragia gastrointestinal, sangrado gingival, hematuria, hemorragia, hemorragia bucal, hemorragia cerebral, hemorragia conjuntival, contusión ocular, hemorragia ocular, hemorragia gástrica, hematemesis, hemoptisis, hemorragia hemorroidal, hematoma en la zona del implante, hematoma en la zona de inyección, hematoma retroperitoneal, hemorragia subaracnoidea, púrpura trombocitopénica trombótica, hemorragia traqueal, hemorragia uretral.

^d. Dolor abdominal incluye los siguientes términos preferidos: dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior.

^e. Erupción incluye los siguientes términos preferidos: eritema, prurito, erupción cutánea, erupción macular, erupción maculopapular, erupción pruriginosa.

^f. Calambres musculares incluye los siguientes términos preferidos: contracciones musculares involuntarias, calambres musculares, tirantez muscular, dolor musculoesquelético, mialgia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Calambres musculares

En el estudio 1, se notificaron calambres musculares (todos los grados) en el 22,6% de los pacientes en el grupo de Daurismo con citarabina a dosis bajas en comparación con el 4,8% en el grupo de citarabina a dosis bajas en monoterapia. Se notificaron calambres musculares de grado 3 y 4 en el 4,7% de los pacientes en el grupo de Daurismo con citarabina a dosis bajas en comparación con ninguno en el grupo de citarabina a dosis bajas en monoterapia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una vigilancia continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No existe un antídoto específico para Daurismo. El tratamiento de la sobredosis de Daurismo debe consistir en un tratamiento sintomático y una vigilancia del ECG.

Glasdegib se ha administrado en estudios clínicos hasta una dosis de 640 mg/día. Las toxicidades limitantes de dosis notificadas fueron náuseas, vómitos, deshidratación, hipotensión, fatiga, mareos, hipoxia, derrame pleural y edema periférico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XJ03

Mecanismo de acción

Glasdegib es un inhibidor de la vía de transducción de señales Hedgehog (Hh) que se une a Smoothed (SMO), una proteína transmembrana, lo que conduce a una disminución de la actividad del factor de transcripción del oncogén asociado a glioma (GLI, por sus siglas en inglés) y la vía de señalización descendiente. La vía de transducción de señales Hh es necesaria para mantener una población de células madre leucémicas (CML); por lo tanto, la unión de glasdegib a SMO y su inhibición reduce los niveles de GLI1 en las células de la LMA y el potencial iniciador leucémico de las células de la LMA. La vía de transducción de señales Hh también está involucrada en la resistencia a la quimioterapia y el tratamiento dirigido. En un modelo preclínico de LMA, glasdegib en combinación con citarabina a dosis bajas inhibió el aumento del tamaño del tumor en mayor medida que glasdegib o citarabina a dosis bajas en monoterapia. Sin embargo, el mecanismo de acción de la combinación no se conoce por completo.

Electrofisiología cardíaca

Se ha observado una prolongación del intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca (QTc) en pacientes tratados con Daurismo a una dosis supratrapéutica > 270 mg. El efecto de la administración de glasdegib sobre el intervalo QT corregido se evaluó en un estudio aleatorizado, de dosis única, doble ciego, cruzado de 4 vías, controlado con placebo y abierto y controlado con moxifloxacino, en 36 sujetos sanos. A concentraciones plasmáticas terapéuticas (que se alcanzaron con una dosis única de 150 mg), el mayor cambio del intervalo QT corregido ajustado respecto a placebo y al valor inicial fue de 8,03 mseg (IC del 90%: 5,85; 10,22 mseg). A aproximadamente el doble de la concentración terapéutica (supratrapéutica, alcanzada con una dosis única de 300 mg), el cambio de QTc fue de 13,43 mseg (IC del 95%: 11,25; 15,61 mseg). Moxifloxacino (400 mg), utilizado como control positivo, mostró un cambio promedio del QTc respecto al valor inicial de 13,87 mseg. Ninguno de los sujetos cumplió el criterio categórico de intervalo QT corregido absoluto ≥ 480 mseg o un aumento respecto al valor inicial en el intervalo QT corregido ≥ 30 mseg después de recibir cualquier tratamiento. El investigador no consideró clínicamente significativa ninguna de las anomalías del ECG ni las notificó como acontecimientos adversos (ver sección 4.4).

Además, se recopilaron ECG por triplicado en serie después de una dosis única y múltiple para evaluar el efecto de glasdegib en monoterapia sobre el intervalo QT corregido en 70 pacientes con cáncer avanzado (de 5 mg a 640 mg una vez al día). Según el análisis de exposición-respuesta, el cambio medio estimado en el QTc respecto a los valores iniciales fue de 5,30 mseg (IC del 95%: 4,40; 6,24 mseg) a la $C_{m\acute{a}x}$ media observada en el estado de equilibrio después de la administración a la dosis recomendada de 100 mg una vez al día de glasdegib.

Eficacia clínica y seguridad

Se investigó Daurismo en combinación con citarabina a dosis bajas en un estudio en fase 2, multicéntrico, aleatorizado y abierto (estudio 1) en un total de 132 pacientes, que incluyó a 116 pacientes con LMA *de novo* o secundaria no tratados previamente que no eran aptos para recibir quimioterapia intensiva según se define cumpliendo al menos uno de los siguientes criterios: a) edad ≥ 75 años, b) enfermedad cardíaca grave, c) estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG, por sus siglas en inglés) al inicio del estudio de 2, o d) creatinina sérica al inicio del estudio de $>1,3$ mg/dl. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir Daurismo (100 mg por vía oral una vez al día) con citarabina a dosis bajas (20 mg por vía subcutánea dos veces al día en los días 1 a 10 del ciclo de 28 días) (n = 78) o citarabina a dosis bajas en monoterapia (n = 38) en ciclos de 28 días hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes fueron estratificados en la aleatorización en función del factor de riesgo pronóstico (bueno/intermedio o malo) según la citogenética.

Los datos demográficos y las características de la enfermedad al inicio del estudio se muestran en la tabla 7. Los dos grupos de tratamiento estuvieron, en general, equilibrados con respecto a los datos demográficos y las características de la enfermedad al inicio del estudio. En ambos grupos, el 40% de los pacientes con LMA tenían un riesgo citogenético malo y el 60% tenían un riesgo citogenético bueno/intermedio.

La eficacia se estableció como una mejora en la supervivencia global (SG definida desde la fecha de aleatorización hasta la muerte por cualquier causa) en el grupo de Daurismo con citarabina a dosis bajas en comparación con citarabina a dosis bajas en monoterapia. Después de una mediana de seguimiento de aproximadamente 20 meses con un 81% de muertes observadas, el grupo de Daurismo con citarabina a dosis bajas fue superior a citarabina a dosis bajas en monoterapia en pacientes con LMA (Figura 1). Los resultados de eficacia se muestran en la tabla 8.

Tabla 7. Datos demográficos y características de la enfermedad en pacientes con LMA al inicio del estudio

Datos demográficos y características de la enfermedad	Daurismo con citarabina a dosis bajas (N = 78)	Citarabina a dosis bajas en monoterapia (N = 38)
Datos demográficos		
Edad		
Mediana (Mín, Máx) (Años)	77 (64; 92)	76 (58; 83)
≥75 años N (%)	48 (62)	23 (61)
Sexo, N (%)		
Hombre	59 (76)	23 (61)
Mujer	19 (24)	15 (39)
Raza, N (%)		
Blanca	75 (96)	38 (100)
Negra o afroamericana	1 (1)	0 (0)
Asiática	2 (3)	0 (0)
Características de la enfermedad		
Antecedentes de la enfermedad, N (%)		
LMA <i>de novo</i>	38 (49)	18 (47)
LMA secundaria	40 (51)	20 (53)
Uso previo de medicamentos hipometilantes (decitabina o azacitidina), N (%)	11 (14)	6 (16)
Estado funcional del ECOG^a, N (%)		
0 a 1	36 (46)	20 (53)
2	41 (53)	18 (47)
Estado del riesgo citogenético, N (%)		
Bueno/intermedio	49 (63)	21 (55)
Malo	29 (37)	17 (45)
Enfermedad cardíaca grave al inicio del estudio, N (%)	52 (67)	20 (53)
Creatinina sérica al inicio del estudio >1,3 mg/dl, N (%)	15 (19)	5 (13)

Abreviaturas: LMA = leucemia mieloide aguda; ECOG = Grupo Oncológico Cooperativo del Este; N = número de pacientes.

^a No se notificó el estado funcional del ECOG al inicio del estudio para un paciente en el grupo de Daurismo con citarabina a dosis bajas.

Tabla 8. Resultados de eficacia en LMA del estudio 1

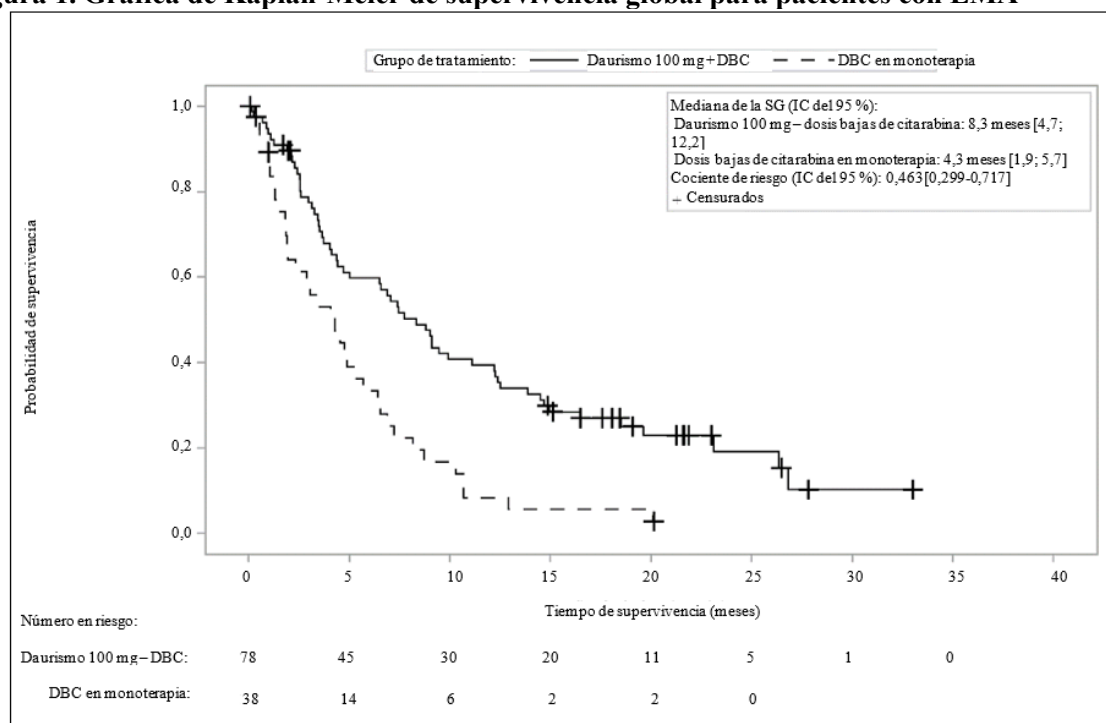
Variable de eficacia/población del estudio	Daurismo con citarabina a dosis bajas	Citarabina a dosis bajas en monoterapia
SG en la población del estudio de LMA	N = 78	N = 38
Mediana de supervivencia, meses (IC del 95%)	8,3 (4,7; 12,2)	4,3 (1,9; 5,7)
Cociente de riesgo (IC del 95%) ^a	0,463 (0,299; 0,717)	
Valor p ^b	0,0002	
SG en la población del estudio de LMA de novo	N = 38	N = 18
Mediana de supervivencia, meses (IC del 95%)	6,6 (3,7; 12,4)	4,3 (1,3; 10,7)
Cociente de riesgo (IC del 95%) ^a	0,670 (0,362; 1,239)	
Valor p ^b	0,0991	
SG en la población del estudio de LMA secundaria	N = 40	N = 20
Mediana de supervivencia, meses (IC del 95%)	9,1 (4,4; 16,5)	4,1 (1,5; 6,4)
Cociente de riesgo (IC del 95%) ^a	0,287 (0,151; 0,548)	
Valor p ^b	<0,0001	
Grupo de riesgo citogenético bueno/intermedio	N = 49	N = 21
Mediana de supervivencia, meses (IC del 95%)	11,1 (7,1; 14,9)	4,4 (1,8; 8,7)
Cociente de riesgo (IC del 95%) ^a	0,417 (0,233; 0,744)	
Valor p ^b	0,0011	
Grupo de riesgo citogenético malo	N = 29	N = 17
Mediana de supervivencia, meses (IC del 95%)	4,4 (3,4; 9,1)	3,1 (1,1; 6,4)
Cociente de riesgo (IC del 95%) ^a	0,528 (0,273; 1,022)	
Valor p ^b	0,0269	

Abreviaturas: LMA = leucemia mieloide aguda; IC = intervalo de confianza; N = número de pacientes; SG = supervivencia global.

^a. Cociente de riesgo (Daurismo con citarabina a dosis bajas/citarabina a dosis bajas en monoterapia) según el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado por el pronóstico.

^b. Valor p unilateral de la prueba del orden logarítmico estratificada basada en el riesgo citogenético.

Figura 1. Gráfica de Kaplan-Meier de supervivencia global para pacientes con LMA



Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; DBC = dosis bajas de citarabina; SG = supervivencia global.

La mejora en la SG fue uniforme en todos los subgrupos de pacientes preespecificados según el riesgo citogenético.

De acuerdo a la respuesta notificada por el investigador, se alcanzó una tasa de respuesta completa (RC) numéricamente más alta (definida como recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1.000/\mu\text{l}$, recuento de plaquetas $\geq 100.000/\mu\text{l}$, $<5\%$ de blastocitos de médula ósea, independencia transfusional y no enfermedad extramedular) en los pacientes con LMA del grupo de Daurismo con citarabina a dosis bajas (17,9% [IC del 95%: 9,4%; 26,5%]) frente al grupo de citarabina a dosis bajas en monoterapia (2,6% [IC del 95%: 0,0%; 7,7%]).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Daurismo en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento de LMA (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras una dosis única de 100 mg de glasdegib, la concentración máxima plasmática se alcanza rápidamente con una mediana de $T_{\text{máx}}$ de 2 horas. Después de repetir la dosis de 100 mg una vez al día hasta alcanzar el estado de equilibrio, la mediana de $T_{\text{máx}}$ de glasdegib osciló entre aproximadamente 1,3 horas y 1,8 horas.

Efecto de los alimentos

Tras la administración oral de comprimidos de glasdegib, la media de la biodisponibilidad absoluta es del 77,1% en comparación con la administración intravenosa. La administración de glasdegib con una comida alta en grasas y en calorías dio lugar a una exposición un 16% inferior (AUC_{inf}) en comparación con el ayuno nocturno. El impacto de los alimentos en la farmacocinética de glasdegib no se considera clínicamente relevante. Glasdegib se puede administrar con o sin alimentos.

Tras una dosis de glasdegib de 100 mg una vez al día, la media (coeficiente de variación, % CV) de la $C_{m\acute{a}x}$ de glasdegib fue de 1,252 ng/ml (44%) y el AUC_T fue de 17,210 ng•h/ml (54%) en pacientes con cáncer.

Distribuci3n

Glasdegib se une en un 91% a las proteínas plasmáticas humanas *in vitro*. La media (% CV) del volumen de distribuci3n aparente (VDA) fue de 188 (20) l tras una dosis única de 100 mg de glasdegib en pacientes con neoplasias hematol3gicas.

Biotransformaci3n

Las vías metab3licas primarias para glasdegib incluyen N-desmetilaci3n, glucuronidaci3n, oxidaci3n y deshidrogenaci3n. En plasma, los metabolitos de glasdegib, N-desmetilo y N-glucur3nido, representaron el 7,9% y el 7,2% de la radioactividad circulante, respectivamente. Otros metabolitos en plasma representaron individualmente <5% de la radioactividad circulante.

Estudios de interacci3n in vitro

Inhibici3n e inducci3n in vitro del CYP

Los estudios *in vitro* indicaron que glasdegib no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4/5 a concentraciones clínicamente relevantes. Los estudios *in vitro* indicaron que glasdegib no es un inductor de CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4 a concentraciones clínicamente relevantes.

Estudios in vitro de la inhibici3n del UGT

Los estudios *in vitro* indicaron que glasdegib no es un inhibidor de la uridina-difosfato glucuroniltransferasa (UGT)1A4, UGT1A6, UGT2B7 y UGT2B15 a concentraciones clínicamente relevantes. Glasdegib puede tener el potencial de inhibir la UGT1A1 y posiblemente UGT1A9; sin embargo, no se esperan interacciones farmacol3gicas clínicamente relevantes.

Estudios in vitro de la inhibici3n de transportadores de aniones y cationes orgánicos

Los estudios *in vitro* indicaron que glasdegib no es un inhibidor del polip3ptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, OATP1B3, del transportador de aniones orgánicos (OAT)1, OAT3 o del transportador de cationes orgánicos (OCT)2, a concentraciones clínicamente relevantes.

Eliminaci3n

La media (\pm DE) de la semivida plasmática de glasdegib fue de $17,4 \pm 3,7$ horas despu3s de una dosis única de 100 mg de glasdegib en pacientes. La media geom3trica del aclaramiento oral tras varias dosis fue de 6,45 l/h. Tras la administraci3n oral de una dosis de glasdegib radiomarcada de 100 mg a sujetos sanos, una media del 48,9% y el 41,7% de la radioactividad administrada se recuper3 en orina y heces, respectivamente. La media del balance de masas global en heces de la radioactividad administrada fue del 90,6%. El glasdegib inalterado fue el componente principal del plasma humano, y represent3 el 69,4% del material total asociado con el fármaco. El glasdegib inalterado recuperado en orina y en heces represent3 el 17,2% y el 19,5% de la dosis, respectivamente.

Linealidad/no linealidad

La exposici3n sist3mica a glasdegib en el estado de equilibrio ($C_{m\acute{a}x}$ y AUC_T) aument3 de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 5 mg a 600 mg una vez al día.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Los datos de un ensayo farmacocin3tico específico han demostrado que las exposiciones plasmáticas a glasdegib total (AUC_{inf} y $C_{m\acute{a}x}$) fueron similares entre sujetos con una funci3n hepática normal y

sujetos con una insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), si bien los valores de la media geométrica del AUC_{inf} y la $C_{máx}$ fueron un 24% y 42% más bajos, respectivamente, para los sujetos con una insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), en comparación con el grupo de función hepática normal. La exposición a glasdegib libre (AUC_{inf} libre) aumentó en un 18% y un 16% en sujetos con una insuficiencia moderada y grave, respectivamente, en comparación con los sujetos con una función hepática normal. La exposición máxima a glasdegib libre ($C_{máx}$ libre) aumentó en un 1% en el grupo de insuficiencia hepática moderada y disminuyó en un 11% en el grupo de insuficiencia hepática grave, en comparación con los sujetos con una función hepática normal. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes.

Insuficiencia renal

Los datos de un ensayo farmacocinético específico en sujetos con diversos grados de insuficiencia renal indican que la exposición total a glasdegib (AUC_{inf}) aumentó en un 105% y un 102% con insuficiencia renal moderada ($30 \text{ ml/min} \leq \text{FGe} < 60 \text{ ml/min}$) y grave ($\text{FGe} < 30 \text{ ml/min}$), respectivamente, en comparación con los sujetos con una función renal normal ($\text{FGe} \geq 90 \text{ ml/min}$). La exposición máxima a glasdegib ($C_{máx}$) aumentó en un 37% y en un 20% en sujetos con una insuficiencia renal moderada y grave, respectivamente, en comparación con los sujetos con una función renal normal. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes asignados al tratamiento con Daurismo y citarabina a dosis bajas ($n = 88$; estudio 1), el 97,7% de los pacientes tenía 65 años o más y el 60,2% de los pacientes tenía 75 años o más. El estudio 1 no incluyó un número suficiente de pacientes menores de 65 años para determinar diferencias en las reacciones adversas notificadas en pacientes mayores de 65 años.

Edad, raza, sexo y peso corporal

Hay datos limitados en pacientes con una edad inferior a 65 años. Los análisis farmacocinéticos de población en pacientes adultos ($n = 269$) indican que no hay efectos clínicamente relevantes asociados a la edad, el sexo, la raza y el peso corporal sobre la farmacocinética de glasdegib.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los hallazgos principales de órganos afectados después de la administración oral repetida de glasdegib en ratas y perros durante un máximo de 26 y 39 semanas, respectivamente, incluyeron riñón (degeneración/necrosis) en ratas y perros, hígado (necrosis/inflamación) únicamente en perros, y testículos (degeneración), dientes incisivos en crecimiento (necrosis/rotura), huesos en crecimiento (cierre de parcial a total de la epífisis) y nervios periféricos (degeneración axónica) únicamente en ratas. Se constataron observaciones clínicas adicionales, en ambas especies, de alopecia, pérdida de peso y temblores/contracciones musculares, efectos de clase conocidos de los inhibidores de SMO. Estas toxicidades sistémicas fueron generalmente dependientes de la dosis y se observaron en exposiciones que variaron de aproximadamente $<0,03$ a 8 veces la exposición clínicamente relevante basada en la comparación preclínica a clínica del AUC libre observada a la dosis clínica recomendada de 100 mg una vez al día.

Se demostró la reversibilidad completa de las toxicidades en riñón (degeneración/necrosis), nervios periféricos (degeneración axónica), túbulos seminíferos (degeneración testicular) y las observaciones clínicas de temblores/contracciones musculares tras una recuperación de hasta 16 semanas, si bien se demostró una recuperación parcial en el hígado (necrosis/inflamación). La observación de alopecia, efectos en huesos y dientes e hipoespermatogénesis testicular no se recuperó. Además, se identificó prolongación de QTc en estudios telemidados con perros a exposiciones de $C_{máx}$ libre aproximadamente 4 veces la exposición de $C_{máx}$ libre observada a la dosis clínica recomendada de 100 mg una vez al día.

Glasdegib no fue mutagénico *in vitro* en el ensayo bacteriológico de mutación reversa (Ames) ni clastogénico en el ensayo de aberración cromosómica de linfocitos humanos *in vitro*. Glasdegib no fue clastogénico ni aneugénico en el ensayo de micronúcleos de rata.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con glasdegib.

En los estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas, los hallazgos observados en el aparato reproductor masculino incluyeron cambios testiculares adversos con glasdegib a dosis de 50 mg/kg/día, y consistieron en hipoespermatogénesis de mínima a grave caracterizada por pérdida parcial o completa de espermatogonias, espermatoцитos y espermátides y degeneración testicular. La hipoespermatogénesis no remitió, mientras que la degeneración testicular sí se recuperó. La dosis a la que se observaron efectos testiculares adversos en ratas macho se identificó como 50 mg/kg/día con exposiciones sistémicas correspondientes que fueron aproximadamente 8 veces las relacionadas con la exposición humana observada a la dosis de 100 mg una vez al día (según el AUC libre en las respectivas especies). El margen de seguridad para la NOAEL (10 mg/kg/día) es de 0,6, por tanto, inferior a lo que es clínicamente relevante.

En los estudios de toxicidad del desarrollo embriofetal realizados en ratas y conejos, glasdegib fue gravemente tóxico para el feto, como lo demuestra la resorción completa y/o el aborto de fetos, y los efectos teratogénicos a niveles de dosis más bajos. Los efectos teratogénicos incluyeron anomalías craneofaciales, malformaciones en miembros, patas/dedos, tronco y cola, dilatación del cerebro, ojos mal posicionados/anómalos, cabeza deforme, lengua pequeña, paladar, dientes y vísceras ausentes, hernia diafragmática, edema, tronco arterioso persistente, afecciones cardíacas, pulmón ausente, tráquea ausente, anomalías en costillas y vértebras, y estructuras anómalas o ausentes en los huesos de las extremidades (especialmente los huesos largos). Se observaron anomalías del desarrollo graves a exposiciones sistémicas maternas inferiores a la exposición humana relevante a la dosis recomendada de 100 mg una vez al día.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Almidón glicolato sódico
Celulosa microcristalina (E460(i))
Hidrogenofosfato de calcio (anhidro) (E341ii)
Estearato de magnesio (E470b)

Recubrimiento

Lactosa monohidrato
Hipromelosa (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol (E1521)
Triacetina (E1518)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172) (solo los comprimidos de 100 mg)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC (cloruro de polivinilo) sellado con lámina de aluminio con 10 comprimidos recubiertos con película, o frasco de polietileno de alta densidad (HDPE, por sus siglas en inglés) con cierre de polipropileno con 30 o 60 comprimidos recubiertos con película.

Daurismo 25 mg comprimidos recubiertos con película

Un envase contiene 60 comprimidos recubiertos con película en 6 blísteres.

Un envase contiene 60 comprimidos recubiertos con película en un frasco de HDPE.

Daurismo 100 mg comprimidos recubiertos con película

Un envase contiene 30 comprimidos recubiertos con película en 3 blísteres.

Un envase contiene 30 comprimidos recubiertos con película en un frasco de HDPE.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Daurismo 25 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/20/1451/001

EU/1/20/1451/002

Daurismo 100 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/20/1451/003

EU/1/20/1451/004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 26/junio/2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

• Medidas adicionales de minimización de riesgos

El TAC debe garantizar que en los estados miembros donde DAURISMO se comercialice, todos los pacientes varones reciban a través de su médico prescriptor la tarjeta de información para el paciente. La tarjeta de información para el paciente deberá incluir los siguientes mensajes clave:

- Glasdegib puede estar presente en el semen, lo que entraña un riesgo potencial de toxicidad para la reproducción y el desarrollo.
- Se debe utilizar un método anticonceptivo eficaz (preservativo con espermicida, si está disponible), incluso después de una vasectomía y durante al menos 30 días después de la

última dosis debido al riesgo potencial de exposición a glasdegib de las parejas femeninas a través del semen de pacientes varones.

- La importancia de informar a su médico de inmediato si hay sospechas de embarazo, tanto si se trata de una paciente como si de la pareja femenina de un paciente varón.
- Un recordatorio relativo a que los pacientes no deben donar semen mientras estén en tratamiento con Daurismo y durante al menos 30 días después de la última dosis.
- La recomendación de buscar asesoramiento sobre la preservación eficaz de la fertilidad en los hombres antes de iniciar el tratamiento con glasdegib.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR – COMPRIMIDOS DE 25 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Daurismo 25 mg comprimidos recubiertos con película
glasdegib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene maleato de glasdegib equivalente a 25 mg de glasdegib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa (para mayor información consultar el prospecto).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1451/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Daurismo 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
ETIQUETA DEL FRASCO - COMPRIMIDOS DE 25 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Daurismo 25 mg comprimidos recubiertos con película
glasdegib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene maleato de glasdegib equivalente a 25 mg de glasdegib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa (para mayor información consultar el prospecto).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1451/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Daurismo 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES – COMPRIMIDOS DE 25 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Daurismo 25 mg comprimidos
glasdegib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG (como logotipo del titular de la autorización de comercialización)

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR – COMPRIMIDOS DE 100 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Daurismo 100 mg comprimidos recubiertos con película
glasdegib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene maleato de glasdegib equivalente a 100 mg de glasdegib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa (para mayor información consultar el prospecto).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1451/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Daurismo 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
ETIQUETA DEL FRASCO – COMPRIMIDOS DE 100 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Daurismo 100 mg comprimidos recubiertos con película
glasdegib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene maleato de glasdegib equivalente a 100 mg de glasdegib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa (para mayor información consultar el prospecto).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1451/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Daurismo 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES – COMPRIMIDOS DE 100 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Daurismo 100 mg comprimidos
glasdegib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG (como logotipo del titular de la autorización de comercialización)

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Daurismo 25 mg comprimidos recubiertos con película Daurismo 100 mg comprimidos recubiertos con película glasdegib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene cualquier otra duda, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Daurismo y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Daurismo
3. Cómo tomar Daurismo
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Daurismo
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Daurismo y para qué se utiliza

Daurismo es un medicamento contra el cáncer que contiene el principio activo glasdegib.

Daurismo se usa con otro medicamento contra el cáncer, citarabina, para tratar a los adultos recién diagnosticados de un cáncer de la sangre llamado leucemia mieloide aguda (LMA).

Cómo funciona Daurismo

En la LMA, las células cancerosas llamadas células madre producen constantemente nuevas células cancerosas leucémicas. Daurismo funciona bloqueando un proceso clave en estas células madre llamado “vía Hedgehog (Hh)”. Esto reduce su capacidad de producir nuevas células cancerosas. Al bloquear la vía Hh, Daurismo también puede hacer que las células cancerosas sean más sensibles a un medicamento contra el cáncer, citarabina, utilizado para tratar la LMA. La combinación de Daurismo con el medicamento citarabina puede aumentar el tiempo de vida de los pacientes al disminuir el crecimiento del cáncer y posiblemente aumentar la muerte de las células cancerosas.

Si tiene alguna pregunta sobre cómo funciona Daurismo o por qué le han recetado este medicamento, consulte a su médico.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Daurismo

No tome Daurismo

- Si es alérgico al glasdegib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Daurismo:

- si usted o su pareja puede quedarse embarazada (ver sección “Embarazo, lactancia y fertilidad”),
- si alguna vez ha tenido una prolongación del intervalo QT (un cambio en la actividad eléctrica del corazón que puede causar ritmos cardíacos irregulares graves) o sabe que tiene riesgo de tenerla,
- si toma otros medicamentos que le han dicho que pueden prolongar el intervalo QT,
- si los análisis de sangre muestran que tiene niveles anómalos de electrolitos (por ejemplo, calcio, magnesio, potasio),
- si tiene problemas de riñón,
- si tiene antecedentes de calambres musculares o debilidad.

Informe a su médico inmediatamente mientras toma este medicamento:

- si le duelen los músculos o tiene calambres musculares o debilidad sin causa aparente durante el tratamiento con Daurismo. Es posible que su médico tenga que cambiarle la dosis o interrumpir el tratamiento temporal o permanentemente.

Niños y adolescentes

Daurismo no se debe utilizar en pacientes menores de 18 años.

Otros medicamentos y Daurismo

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye medicamentos obtenidos sin receta y plantas medicinales. Esto se debe a que Daurismo puede afectar al funcionamiento de otros medicamentos. Otros medicamentos pueden afectar al funcionamiento de Daurismo.

En particular, los siguientes medicamentos pueden aumentar el riesgo de efectos adversos con Daurismo:

- Boceprevir - un medicamento utilizado para tratar la hepatitis C.
- Cobicistat, ritonavir, telaprevir - medicamentos utilizados para tratar la infección por VIH.
- Itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol - medicamentos utilizados para tratar las infecciones fúngicas.
- Troleandomicina - un medicamento utilizado para tratar las infecciones bacterianas.
- Conivaptán - un medicamento utilizado para regular el desequilibrio de agua y sal.
- Amiodarona, disopiramida, dofetilida, ibutilida, sotalol, quinidina – medicamentos utilizados para tratar problemas de corazón.
- Droperidol, haloperidol, pimozida – medicamentos utilizados para tratar alteraciones psicóticas.
- Moxifloxacino – un medicamento utilizado para tratar un tipo determinado de infecciones bacterianas.
- Metadona – un medicamento utilizado para tratar el dolor y para el tratamiento de la adicción a opiáceos.

Los siguientes medicamentos pueden reducir la eficacia de Daurismo:

- Carbamazepina, fenitoína, antiepilépticos – medicamentos utilizados para tratar las convulsiones o los ataques.
- Rifampicina – un medicamento utilizado para tratar la tuberculosis (TB).
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) – una planta medicinal utilizada para tratar la depresión leve y la ansiedad.
- Enzalutamida – un medicamento utilizado para tratar el cáncer de próstata.
- Mitotano – un medicamento utilizado para tratar el cáncer de glándula suprarrenal.
- Bosentán – un medicamento utilizado para tratar la presión arterial alta.
- Efavirenz, etravirina – medicamentos utilizados para tratar la infección por VIH.
- Modafinilo – un medicamento utilizado para tratar los trastornos del sueño.
- Nafcilina – un medicamento utilizado para tratar ciertos tipos de infecciones bacterianas.

Toma de Daurismo con alimentos y bebidas

No tome zumo de pomelo o pomelo mientras esté en tratamiento con Daurismo, ya que puede cambiar la cantidad de Daurismo en su cuerpo.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

No debe quedarse embarazada mientras esté tomando Daurismo y no debe tomarlo si está embarazada. Daurismo puede causar anomalías congénitas graves en bebés o provocar la muerte del feto.

Su médico le dará más información sobre los efectos de Daurismo sobre el feto y le realizará una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con el medicamento.

Consulte a su médico inmediatamente si usted o su pareja se queda embarazada o sospecha que podría haberse quedado embarazada durante el tratamiento o en los 30 días después de la última dosis de Daurismo. Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Anticoncepción en mujeres y hombres

Mujeres

Siempre debe usar un método anticonceptivo efectivo (anticoncepción) mientras toma Daurismo y durante al menos 30 días después de la última dosis de Daurismo. Consulte a su médico sobre los métodos anticonceptivos adecuados para usted y su pareja.

Hombres

Los hombres siempre deben usar métodos anticonceptivos efectivos, incluidos los preservativos (con espermicida, si está disponible), incluso aunque se hayan sometido a una vasectomía, mientras toman Daurismo y durante al menos 30 días después de la última dosis de Daurismo.

No done semen en ningún momento mientras esté tomando Daurismo y durante al menos 30 días después de la última dosis.

Lactancia

No dé el pecho mientras esté tomando Daurismo o durante la semana posterior a la última dosis de Daurismo. Se desconoce si Daurismo pasa a la leche materna y puede dañar a su bebé.

Fertilidad

Daurismo puede afectar a la fertilidad masculina y femenina. Consulte a su médico sobre la preservación de la fertilidad antes de tomar Daurismo.

Conducción y uso de máquinas

Si se siente cansado o tiene calambres musculares, dolor o náuseas (sensación de mareo) durante el tratamiento con Daurismo, tenga especial cuidado al conducir y utilizar máquinas.

Daurismo contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (menos de 23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Daurismo contiene lactosa

Este medicamento contiene lactosa (que se encuentra en la leche o los productos lácteos).

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Daurismo

Tome Daurismo una vez al día aproximadamente a la misma hora todos los días. Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es un comprimido de 100 mg por vía oral una vez al día con o sin alimentos.

Si experimenta ciertos efectos adversos mientras toma Daurismo (ver sección 4 “Posibles efectos adversos”), su médico podría reducir su dosis o interrumpir el tratamiento temporal o permanentemente.

Si vomita después de tomar Daurismo

Si vomita después de tomar una dosis de Daurismo, no tome una dosis adicional, solo tome la siguiente dosis a la hora habitual.

Si toma más Daurismo del que debe

Si accidentalmente toma demasiados comprimidos, informe a su médico, farmacéutico o enfermero inmediatamente. Es posible que necesite atención médica urgente.

Si olvidó tomar Daurismo

Si olvida tomar un comprimido, tómelo tan pronto como lo recuerde, a menos que hayan pasado más de 10 horas desde el tiempo de dosis programado, en cuyo caso, debe omitir la dosis. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Daurismo

No interrumpa el tratamiento con Daurismo a no ser que se lo indique su médico.

Es importante que tome Daurismo todos los días, y durante el tiempo que su médico se lo haya recetado. Si no puede tomar el medicamento como le ha recetado su médico, o cree que ya no lo necesita, hable con su médico inmediatamente.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Daurismo puede causar anomalías congénitas graves. También puede provocar la muerte del feto o el bebé poco después de haber nacido. No debe quedarse embarazada mientras toma este medicamento (ver sección 2 “Qué necesita saber antes de empezar a tomar Daurismo”).

Otros efectos adversos de Daurismo en combinación con citarabina incluyen:

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- niveles bajos de hemoglobina
- sangrado
- fiebre
- náuseas
- pérdida de apetito
- dolor muscular
- cansancio
- disminución del número de plaquetas en la sangre
- diarrea

- neumonía
- cambios en el gusto
- inflamación de brazos y piernas
- estreñimiento
- dolor abdominal (tripa)
- erupción
- falta de aliento
- vómitos
- pérdida de peso
- disminución del número de glóbulos blancos
- disminución del número de un tipo de glóbulos blancos (neutrófilos)
- dolor en las articulaciones
- pérdida del cabello

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- cambios en la actividad eléctrica del corazón
- palpitaciones del corazón
- infección en la sangre
- sensación de quemazón mientras orina y necesidad frecuente y urgente de orinar (pueden ser síntomas de infección en el tracto urinario)
- irritación de la boca

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Daurismo

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el blíster o en el frasco después de “EXP”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

No utilice este medicamento si el envase está dañado o tiene signos de deterioro.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Daurismo

- El principio activo es glasdegib.
Daurismo 25 mg comprimidos recubiertos con película: cada comprimido recubierto con película contiene maleato de glasdegib equivalente a 25 mg de glasdegib.
Daurismo 100 mg comprimidos recubiertos con película: cada comprimido recubierto con película contiene maleato de glasdegib equivalente a 100 mg de glasdegib.

- Los demás componentes son:
Núcleo del comprimido: almidón glicolato sódico, celulosa microcristalina, hidrogenofosfato de calcio anhidro y estearato de magnesio. Ver sección 2 “Daurismo contiene sodio”.
Recubrimiento: lactosa monohidrato, hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol, triacetina, óxido de hierro amarillo y óxido de hierro rojo (solo los comprimidos de 100 mg). Ver sección 2 “Daurismo contiene lactosa”.

Aspecto del producto y contenido del envase

Daurismo 25 mg comprimidos recubiertos con película

- Comprimidos recubiertos con película de color amarillo, redondos y grabados con “Pfizer” en una cara y “GLS 25” en la otra.
- Se presenta en blísteres de 10 comprimidos. Cada envase contiene 60 comprimidos en 6 blísteres o en un frasco de plástico.

Daurismo 100 mg comprimidos recubiertos con película

- Comprimidos recubiertos con película de color naranja claro, redondos y grabados con “Pfizer” en una cara y “GLS 100” en la otra.
- Se presenta en blísteres de 10 comprimidos. Cada envase contiene 30 comprimidos en 3 blísteres o en un frasco de plástico.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel. +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Fecha de la última revisión de este prospecto: MM/AAAA

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.