

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Daurismo 25 mg comprimidos revestidos por película
Daurismo 100 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Daurismo 25 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém maleato de glasdegib equivalente a 25 mg de glasdegib.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 1,3 mg de lactose mono-hidratada.

Daurismo 100 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém maleato de glasdegib equivalente a 100 mg de glasdegib.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 5,0 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Daurismo 25 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película amarelo, redondo de 7 mm gravado com “Pfizer” num dos lados e “GLS 25” no outro.

Daurismo 100 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película cor de laranja claro, redondo de 11 mm gravado com “Pfizer” num dos lados e “GLS 100” no outro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Daurismo é indicado, em combinação com citarabina em dose baixa, para o tratamento da leucemia mieloide aguda (LMA) recém-diagnosticada *de novo* ou secundária em doentes adultos que não são elegíveis para a quimioterapia de indução padrão.

4.2 Posologia e modo de administração

Daurismo apenas deve ser prescrito por ou sob supervisão de um médico com experiência na utilização de medicamentos anticancerígenos.

Posologia

A dose recomendada é de 100 mg de glasdegib uma vez por dia em combinação com citarabina em dose baixa (ver secção 5.1). Glasdegib deve ser continuado enquanto o doente estiver a obter benefício clínico.

Doses atrasadas ou esquecidas de glasdegib

Se um doente vomitar uma dose, não deve ser administrada uma dose de substituição; os doentes devem esperar até à altura da administração da próxima dose programada. Se uma dose for esquecida ou não for tomada à hora habitual, deve ser tomada assim que o doente se lembrar, exceto se tiverem passado mais de 10 horas desde a hora de administração programada. Neste caso, o doente não deve tomar a dose esquecida. Os doentes não devem tomar 2 doses ao mesmo tempo para compensar uma dose esquecida.

Modificações da dose

Podem ser necessárias modificações da dose com base na segurança e tolerabilidade individuais. Se for necessária uma redução da dose, então a dose de glasdegib deve ser reduzida para 50 mg tomada oralmente uma vez por dia.

As Tabelas 1, 2, 3 e 4 fornecem orientações sobre as modificações e gestão da dose no caso de reações adversas específicas.

Não são necessários ajustes da dose inicial com base na idade, raça, género ou peso corporal do doente (ver secção 5.2).

Avaliação e monitorização de resultados laboratoriais e do intervalo QT alterados

Antes do início do tratamento com Daurismo e, pelo menos, uma vez por semana durante o primeiro mês, deve avaliar-se o hemograma completo, os níveis de eletrólitos e a função renal e hepática. Os eletrólitos e a função renal devem ser monitorizados uma vez por mês durante todo o período de tratamento. Os níveis de creatina cinase (CK) sérica devem ser medidos antes do início do tratamento com Daurismo e posteriormente conforme indicado clinicamente (por ex., se forem notificados sinais e sintomas musculares). O eletrocardiograma (ECG) deve ser monitorizado antes do início do tratamento com Daurismo, aproximadamente uma semana após o início do tratamento e, posteriormente, uma vez por mês durante os dois meses seguintes para avaliar o prolongamento do intervalo QT corrigido (QTc) para a frequência cardíaca. O ECG deve ser repetido se apresentar alterações. Alguns doentes podem necessitar de uma monitorização mais frequente e contínua do ECG (ver secção 4.4). As alterações devem ser tratadas imediatamente.

Tabela 1. Modificação e gestão da dose no caso de reações adversas – prolongamento do intervalo QT (prolongamento do intervalo QT corrigido (QTc) em, pelo menos, 2 eletrocardiogramas (ECGs) separados)

Reação adversa: Prolongamento do intervalo QT no ECG	Recomendações sobre modificação e gestão da dose
Intervalo QT corrigido de 480 msec a 500 msec	Avaliar os níveis de eletrólitos e suplementar conforme clinicamente indicado. Rever e ajustar os medicamentos concomitantes com efeitos conhecidos no prolongamento do intervalo QT (ver secção 4.5). Monitorizar o ECG, pelo menos, semanalmente durante 2 semanas após a resolução do prolongamento do intervalo QT para um valor igual ou inferior a 480 msec.
Intervalo QT corrigido superior a 500 msec	Avaliar os níveis de eletrólitos e suplementar conforme clinicamente indicado. Rever e ajustar os medicamentos concomitantes com efeitos conhecidos no prolongamento do intervalo QT (ver secção 4.5). Interromper Daurismo. Reiniciar Daurismo com uma dose reduzida de 50 mg uma vez por dia quando o intervalo QT corrigido voltar a um valor dentro de 30 msec do valor basal ou a um valor igual ou inferior a 480 msec. Monitorizar o ECG, pelo menos, semanalmente durante 2 semanas após a resolução do prolongamento do intervalo QT. Considerar voltar a aumentar a dose de Daurismo para 100 mg por dia caso possa ser identificada uma etiologia alternativa para o prolongamento do intervalo QT.
Prolongamento do intervalo QT corrigido e arritmia potencialmente fatal	Descontinuar Daurismo permanentemente.

Tabela 2. Modificação e gestão da dose no caso de aumento da CK e acontecimentos adversos relacionados com os músculos.

Reação adversa: Gravidade do aumento da CK	Recomendações sobre modificação e gestão da dose
Grau 1 [aumento da CK > LSN - 2,5 × LSN]	Continuar Daurismo com a mesma dose e monitorizar semanalmente os níveis de CK até resolução para o nível basal e, posteriormente, todos os meses. Monitorizar os sintomas musculares quanto a alterações até resolução para o nível basal. Verificar a função renal (creatinina sérica) regularmente e assegurar que o doente está adequadamente hidratado.
Grau 2 sem compromisso renal (Cr sérica ≤ LSN) [aumento da CK > 2,5 × LSN - 5 × LSN]	Interromper Daurismo e monitorizar semanalmente os níveis de CK até resolução para o nível basal. Monitorizar os sintomas musculares quanto a alterações até resolução para o nível basal. Após resolução, retomar Daurismo com a mesma dose e, posteriormente, medir a CK mensalmente. Verificar a função renal (creatinina sérica) regularmente e assegurar que o doente está adequadamente hidratado. Se os sintomas voltarem a ocorrer, interromper o Daurismo até resolução para os valores basais. Reiniciar Daurismo na dose de 50 mg diariamente e seguir as mesmas recomendações de monitorização. Se os sintomas persistirem, considerar a descontinuação de Daurismo.
Grau 3 ou 4 sem compromisso renal (Cr sérica ≤ LSN) [Grau 3 (aumento da CK > 5 × LSN - 10 × LSN)] [Grau 4 (aumento da CK > 10 × LSN)]	Interromper Daurismo e monitorizar semanalmente os níveis de CK até resolução para o nível basal. Monitorizar os sintomas musculares quanto a alterações até resolução para o nível basal. Verificar a função renal (creatinina sérica) regularmente e assegurar que o doente está adequadamente hidratado. Se não existir compromisso da função renal e a CK voltar aos níveis basais, considerar retomar Daurismo com a dose de 50 mg diariamente. Os níveis de CK devem ser medidos semanalmente durante 2 meses após a readministração de Daurismo e, posteriormente, todos os meses.
Grau 2, 3 ou 4 com compromisso renal (Cr sérica > LSN de acordo com os CTCAE 4.0)	Se existir compromisso da função renal, interromper Daurismo e assegurar que o doente está adequadamente hidratado e avaliar outras causas secundárias do compromisso renal. Monitorizar semanalmente os níveis de CK e de creatinina sérica até resolução para os níveis basais. Monitorizar os sintomas musculares quanto a alterações até resolução para o nível basal. Se os níveis de CK e de creatinina sérica voltarem aos níveis basais, considerar retomar Daurismo com a dose de 50 mg diariamente e medir os níveis de CK semanalmente durante 2 meses e, posteriormente, todos os meses. Caso contrário, descontinuar o tratamento permanentemente.

Abreviaturas: CK = creatina cinase; Cr = creatinina; LSN = limite superior do normal; CTCAE = Critérios de terminologia comum para acontecimentos adversos.

Tabela 3. Modificação e gestão da dose no caso de reações adversas – toxicidade hematológica

Reação adversa: Toxicidade hematológica	Recomendações sobre modificação e gestão da dose
Contagem de plaquetas inferior a $10 \times 10^9/L$ durante mais de 42 dias na ausência de doença	Descontinuar Daurismo e citarabina em dose baixa permanentemente.
Contagem de neutrófilos inferior a $0,5 \times 10^9/L$ durante mais de 42 dias na ausência de doença	Descontinuar Daurismo e citarabina em dose baixa permanentemente.

Tabela 4. Modificação e gestão da dose no caso de reações adversas – toxicidade não hematológica

Reação adversa: Toxicidade não hematológica	Recomendações sobre modificação e gestão da dose
	Se a reação adversa for atribuída à citarabina em dose baixa e não a Daurismo, a citarabina em dose baixa pode ser modificada enquanto que a dosagem de Daurismo deve ser continuada.
Grau 3*	Interromper Daurismo e/ou a citarabina em dose baixa até os sintomas melhorarem para Grau ≤ 1 ou voltarem aos níveis basais. Reiniciar Daurismo com a mesma dose, ou com uma dose reduzida de 50 mg. Retomar a citarabina em dose baixa com a mesma dose, ou com uma dose reduzida de 15 mg ou 10 mg. Se a toxicidade voltar a ocorrer, descontinuar Daurismo e/ou a citarabina em dose baixa.†
Grau 4*	Suspender Daurismo até os sintomas melhorarem para Grau ≤ 1 ou voltarem aos níveis basais. Após recuperação, reiniciar Daurismo com uma dose de 50 mg ou descontinuar o tratamento de acordo com o critério do médico.

* Classificação de acordo com os CTCAE 4.0: Grau 1 é ligeiro, Grau 2 é moderado, Grau 3 é grave, Grau 4 é potencialmente fatal.

† Se for tomada a decisão de descontinuar permanentemente a citarabina em dose baixa, Daurismo também deve ser descontinuado, exceto se o doente estiver a obter benefícios clínicos e a tolerar o tratamento com Daurismo. Abreviaturas: CTCAE = Critérios de terminologia comum para acontecimentos adversos.

Modificação da dose para utilização concomitante com indutores moderados do CYP3A4

Deve ser evitada a utilização concomitante de Daurismo com indutores moderados do CYP3A4. Se não for possível evitar a utilização concomitante de indutores moderados do CYP3A4, a dose de Daurismo deve ser aumentada conforme tolerado, tal como apresentado na Tabela 5. Após 7 dias da descontinuação do indutor moderado do CYP3A4, deve ser retomada a dose de Daurismo tomada antes de se iniciar o indutor moderado do CYP3A4 (ver secção 4.5).

Tabela 5. Recomendações sobre a modificação da dose de Daurismo utilizado concomitantemente com indutores moderados do CYP3A4

Dose atual	Dose ajustada
100 mg oralmente uma vez por dia	200 mg oralmente uma vez por dia
50 mg oralmente uma vez por dia	100 mg oralmente uma vez por dia

Populações especiais

Compromisso hepático

Não são recomendados ajustes de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não são recomendados ajustes de dose em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave. Não existem dados disponíveis em doentes que necessitem de hemodiálise (ver secção 5.2).

Idosos (≥ 65 anos de idade)

Não são necessários ajustes de dose em doentes idosos (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Daurismo na população pediátrica (< 18 anos de idade) não foram ainda estabelecidas. Daurismo não deve ser utilizado na população pediátrica uma vez que não se espera um benefício terapêutico significativo comparativamente aos tratamentos existentes para os doentes pediátricos (ver secção 5.1).

Modo de administração

Daurismo é administrado por via oral. Pode ser tomado com ou sem alimentos.

Os doentes devem ser incentivados a tomar a sua dose aproximadamente à mesma hora todos os dias.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Toxicidade embriofetal

Com base no seu mecanismo de ação e nos resultados dos estudos de toxicidade de desenvolvimento embriofetal em animais, Daurismo pode causar morte embriofetal ou malformações congénitas graves quando administrado a mulheres grávidas. As mulheres grávidas devem ser informadas sobre o potencial risco para o feto (ver secção 4.6).

Daurismo não deve ser utilizado durante a gravidez nem em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos. O estado de gravidez das doentes com potencial para engravidar deve ser verificado antes de se iniciar o tratamento com Daurismo. As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar sempre métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Daurismo e durante, pelo menos, 30 dias após a última dose (ver secção 4.6).

Homens

Glasdegib pode estar presente no sémen. Os doentes do sexo masculino com parceiras do sexo feminino devem ser informados sobre o potencial risco de exposição através do sémen e aconselhados a utilizar sempre um método contraceptivo eficaz, incluindo preservativos (com espermicida, se disponíveis), mesmo após uma vasectomia, de modo a evitar a exposição de uma parceira grávida ou de uma parceira com potencial para engravidar durante o tratamento com Daurismo e durante, pelo menos, 30 dias após a última dose (ver secção 4.6).

Se uma doente ou uma parceira de um doente do sexo masculino engravidar, ou suspeitar que pode estar grávida durante o tratamento com Daurismo ou durante os 30 dias após a última dose, deve informar imediatamente o seu prestador de cuidados de saúde (ver secção 4.6).

Com base nos resultados de segurança não clínicos, glasdegib tem o potencial de comprometer a função reprodutiva nos homens. Os homens devem procurar aconselhamento sobre a preservação eficaz da fertilidade antes de iniciarem o tratamento com Daurismo (ver secção 4.6).

Prolongamento do intervalo QT

Num estudo aleatorizado (Estudo 1) em doentes com LMA e SMD (síndrome mielodisplásica) de alto risco tratados com Daurismo e citarabina em dose baixa *versus* citarabina em dose baixa em monoterapia, foi notificado prolongamento do intervalo QT de Grau 3/4 em 3,5% dos doentes tratados com Daurismo e citarabina em dose baixa comparativamente a 2,4% dos doentes tratados com citarabina em dose baixa em monoterapia.

Os níveis de eletrólitos devem ser avaliados antes do início do tratamento com Daurismo, pelo menos uma vez por semana durante o primeiro mês e, posteriormente, uma vez por mês durante todo o tratamento. As alterações eletrolíticas devem ser corrigidas.

Os medicamentos utilizados concomitantemente devem ser avaliados. Relativamente aos medicamentos que tenham efeitos conhecidos de prolongamento do intervalo QT e/ou um forte potencial inibidor do CYP3A4, devem ser consideradas alternativas.

O ECG deve ser monitorizado antes do início do tratamento com Daurismo, aproximadamente uma semana após o início do tratamento e, posteriormente, uma vez por mês durante os dois meses seguintes para avaliar o prolongamento do intervalo QTc. Nos doentes com síndrome do QT longo congénita, insuficiência cardíaca congestiva, alterações eletrolíticas ou nos doentes que estão a tomar medicamentos que se sabe que prolongam o intervalo QTc, é recomendada uma monitorização mais frequente do ECG. O ECG deve ser repetido se apresentar alterações. As alterações devem ser tratadas de imediato e devem ser consideradas modificações da dose (ver secções 4.2 e 4.5).

Acontecimentos adversos relacionados com os músculos

No Estudo 1, foram observados espasmos musculares em 22,6% dos doentes tratados com Daurismo e citarabina em dose baixa comparativamente a 4,8% dos doentes tratados com citarabina em dose baixa em monoterapia.

Todos os doentes que iniciam tratamento com Daurismo têm de ser informados sobre o risco de acontecimentos adversos relacionados com os músculos. Têm de ser instruídos a comunicar imediatamente qualquer dor, sensibilidade ou fraqueza muscular inexplicável que ocorra durante o tratamento com Daurismo ou caso os sintomas persistam após a descontinuação do tratamento.

Os níveis de CK sérica devem ser medidos antes do início do tratamento com Daurismo e posteriormente conforme indicado clinicamente (por ex., se forem notificados sinais e sintomas musculares). Recomenda-se o controlo do aumento de CK de alto grau com base nos padrões de prática clínica e seguindo orientações de tratamento apropriadas. Devem ser seguidas as recomendações sobre modificação ou gestão da dose (ver secção 4.2).

Compromisso renal

Os doentes com compromisso renal preexistente ou fatores de risco de disfunção renal devem ser cuidadosamente monitorizados. A função renal deve ser avaliada antes do início do tratamento e, pelo menos, uma vez por semana durante o primeiro mês de tratamento com Daurismo. Os eletrólitos e a função renal devem ser monitorizados uma vez por mês durante todo o período de tratamento (ver secção 4.2).

Excipientes

Intolerância à lactose

Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Teor de sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos na farmacocinética de glasdegib

In vitro, o CYP3A4 é responsável pela maior parte da depleção de glasdegib e contribuiu para a formação de outros metabolitos oxidativos menores, com o CYP2C8 e a UGT1A9 a desempenharem uma função inferior no metabolismo de glasdegib.

Substâncias que podem aumentar a concentração plasmática de glasdegib

Inibidores do CYP3A4

O cetoconazol, um inibidor potente do CYP3A4, numa dose de 400 mg uma vez por dia durante 7 dias, aumentou a média da área sob a curva (AUC_{inf}) em ~2,4-vezes e a concentração plasmática máxima (C_{max}) em 40% de uma dose única oral de 200 mg de glasdegib em indivíduos saudáveis. Deve-se ter cuidado ao administrar concomitantemente com inibidores potentes do CYP3A4 (por ex., boceprevir, cobicistate, conivaptan, itraconazol, cetoconazol, posaconazol, telaprevir, troleandomicina, voriconazol, ritonavir, toranja ou sumo de toranja) uma vez que pode ocorrer um aumento da concentração plasmática de glasdegib. Se possível, recomenda-se um medicamento concomitante alternativo sem potencial de inibição ou com potencial de inibição mínimo do CYP3A4 (ver secção 4.4).

Medicamentos que alteram o pH gástrico

A coadministração de uma dose única de 100 mg de glasdegib em jejum com doses múltiplas do inibidor da bomba de prótons (IBP), rabeprazol, resultou na ausência de alteração na exposição plasmática ao glasdegib (rácio AUC_{inf} : 100,6%). É permitida a administração concomitante de glasdegib com agentes redutores do ácido (incluindo IBP, antagonistas dos recetores H2 e antiácidos de ação local).

Substâncias que podem diminuir a concentração plasmática de glasdegib

Indutores do CYP3A4

A rifampicina, um indutor potente do CYP3A4, administrada numa dose de 600 mg uma vez por dia durante 11 dias, diminuiu a média da área sob a curva (AUC_{inf}) em 70% e a C_{max} em 35% de uma dose única de 100 mg de glasdegib em indivíduos saudáveis. A utilização concomitante com indutores potentes do CYP3A4 (por ex., rifampicina, carbamazepina, enzalutamida, mitotano, fenitoína e hiperico) deve ser evitada, uma vez que é provável que diminua as concentrações plasmáticas de glasdegib.

As simulações realizadas utilizando modelos farmacocinéticos de base fisiológica sugeriram que a coadministração de efavirenz (um indutor moderado do CYP3A4) com glasdegib diminuía a AUC_{inf} de glasdegib em 55% e a C_{max} em 25%. A utilização concomitante de indutores moderados do CYP3A4 (por ex., bosentano, efavirenz, etravirina, modafinil, nafcilina) deve ser evitada, uma vez que estes também podem diminuir as concentrações plasmáticas de glasdegib (ver secção 4.4). Se não for possível evitar a utilização concomitante de indutores moderados do CYP3A4, a dose de Daurismo deve ser aumentada (ver secção 4.2).

Efeito de glasdegib na farmacocinética de outros medicamentos

Interações farmacodinâmicas

Medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT

Glasdegib pode prolongar o intervalo QT. Por conseguinte, a utilização concomitante de glasdegib com outros medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT ou induzir *torsades de pointes*

deve ser cuidadosamente considerada (ver secções 4.2 e 4.4).

Interações farmacocinéticas

Transportadores de fármacos

Estudos *in vitro* indicaram que glasdegib pode ter potencial para inibir o transporte mediado pela glicoproteína P (P-gp, trato gastrointestinal [GI]) e pela proteína resistente ao cancro da mama (BCRP, sistemicamente e no trato GI) em concentrações clinicamente relevantes. Por conseguinte, devem ser usados com precaução substratos da P-gp (por exemplo, digoxina) ou da BCRP com índice terapêutico estreito em combinação com glasdegib.

Estudos in vitro de inibição dos transportadores

Os estudos *in vitro* indicaram que glasdegib pode ter o potencial de inibir a (MATE)1 e MATE2K em concentrações clinicamente relevantes.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/métodos contraceptivos em homens e mulheres

Se Daurismo for utilizado em mulheres com potencial para engravidar, estas mulheres devem ser aconselhadas a evitar engravidar. O estado de gravidez das doentes com potencial para engravidar deve ser verificado antes de se iniciar o tratamento. Se a doente engravidar enquanto estiver a tomar Daurismo, a doente deve ser informada sobre o potencial perigo para o feto.

Com base no seu mecanismo de ação e nos resultados dos estudos de desenvolvimento embriofetal em animais, Daurismo pode causar efeitos nefastos no feto quando administrado a mulheres grávidas. As mulheres com potencial para engravidar que estejam a receber este medicamento devem utilizar sempre métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Daurismo e durante, pelo menos, 30 dias após a última dose. Se uma doente engravidar, ou suspeita que pode estar grávida durante o tratamento com Daurismo ou durante os 30 dias após a última dose, deve informar imediatamente o seu prestador de cuidados de saúde (ver secção 4.4).

Homens

Glasdegib pode estar presente no sêmen. Os doentes do sexo masculino não devem doar sêmen durante o tratamento com Daurismo e durante, pelo menos, 30 dias após a última dose. Os doentes do sexo masculino com parceiras do sexo feminino devem ser informados sobre o potencial risco de exposição através do sêmen e aconselhados a utilizar sempre um método contraceptivo eficaz, incluindo preservativos (com espermicida, se disponível), mesmo após uma vasectomia, de modo a evitar a exposição de uma parceira grávida ou de uma parceira com potencial para engravidar durante o tratamento com Daurismo e durante, pelo menos, 30 dias após a última dose. Os doentes do sexo masculino têm de informar imediatamente o seu prestador de cuidados de saúde caso a sua parceira engravide durante o tratamento com Daurismo ou durante os 30 dias após a última dose (ver secção 4.4).

Gravidez

Não há dados de utilização de Daurismo em mulheres grávidas. Com base no seu mecanismo de ação e nos resultados dos estudos de toxicidade de desenvolvimento embriofetal em animais, glasdegib pode causar efeitos nefastos no feto quando administrado a mulheres grávidas (ver secção 5.3). Daurismo não deve ser utilizado durante a gravidez nem em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos (ver secção 4.4).

Amamentação

Não foram realizados estudos em humanos para avaliar o efeito de glasdegib na produção de leite, sobre a sua presença no leite materno ou sobre os seus efeitos no lactente. Desconhece-se se glasdegib e os seus metabolitos são excretados no leite humano. Dado o potencial de glasdegib para reações

adversas graves em lactentes, a amamentação é contraindicada durante o tratamento com Daurismo e durante, pelo menos, uma semana após a última dose (ver secção 5.3).

Fertilidade

Com base em resultados de segurança não clínicos, glasdegib tem o potencial de comprometer a função reprodutiva nos homens. Os homens devem procurar aconselhamento sobre a preservação eficaz da fertilidade antes de iniciarem o tratamento com Daurismo. Com base no seu mecanismo de ação, Daurismo pode prejudicar a fertilidade feminina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Daurismo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. No entanto, os doentes que sintam fadiga ou outros sintomas (por ex., câibras musculares, dor, náuseas) que afetem a capacidade de reagir normalmente, durante o tratamento com Daurismo, devem ter cuidado ao conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança global de Daurismo baseia-se nos dados de estudos clínicos, incluindo do Estudo 1 em 84 doentes com LMA (N=75) e SMD de alto risco (N=9). A exposição mediana ao Daurismo em todo o conjunto de dados foi de 75,5 dias.

As reações adversas notificadas mais frequentemente em doentes que receberam tratamento com Daurismo foram anemia (45,2%), hemorragia (45,2%), neutropenia febril (35,7%), náuseas (35,7%), diminuição do apetite (33,3%), fadiga (30,9%), espasmos musculares (30,9%), trombocitopenia (30,9%), pirexia (29,7%), diarreia (28,5%), pneumonia (28,5%), disgeusia (26,1%), edema periférico (26,1%), obstipação (25,0%), dor abdominal (25,0%), erupção cutânea (25,0%), dispneia (25,0%), vômitos (21,4%) e perda de peso (20,2%).

As reações adversas notificadas mais frequentemente que levaram à redução da dose em doentes a receber Daurismo foram espasmos musculares (4,7%), fadiga (3,5%), neutropenia febril (3,5%), anemia (2,3%), trombocitopenia (2,3%) e eletrocardiograma com prolongamento do intervalo QT (2,3%). As reações adversas notificadas mais frequentemente que levaram à descontinuação permanente em doentes a receber tratamento com Daurismo foram pneumonia (5,9%), neutropenia febril (3,5%) e náuseas (2,3%).

Lista tabelada de reações adversas

A Tabela 6 apresenta as reações adversas notificadas com Daurismo. As reações adversas estão listadas por classe de sistemas de órgãos e categoria de frequência. As categorias de frequência são definidas como: muito frequente ($\geq 1/10$) e frequente ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Em cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de frequência de todos os graus.

Tabela 6: Reações adversas notificadas em estudos clínicos (N=84)

Classe de sistemas de órgãos	Termo preferido	Todos os graus		
		Frequência	Todos os graus (%)	Grau ≥ 3 (%)
Infeções e infestações	Pneumonia	Muito frequente	28,5	23,8
	Sepsis	Frequente	5,9	5,9
	Infeção do trato urinário	Frequente	5,9	1,1
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia	Muito frequente	45,2	41,6
	Neutropenia febril	Muito frequente	35,7	35,7
	Trombocitopenia	Muito frequente	30,9	30,9
	Neutropenia	Muito frequente	15,4	11,9
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diminuição do apetite	Muito frequente	33,3	3,5
Doenças do sistema nervoso	Disgeusia ^a	Muito frequente	26,1	0,0
Cardiopatias	Eletrocardiograma com prolongamento do intervalo QT ^b	Frequente	8,3	3,5
	Fibrilhação auricular	Frequente	7,1	2,3
Vasculopatias	Hemorragias ^c	Muito frequente	45,2	11,9
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia	Muito frequente	25,0	7,1
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Muito frequente	35,7	2,3
	Diarreia	Muito frequente	28,5	4,7
	Obstipação	Muito frequente	25,0	1,1
	Dor abdominal ^d	Muito frequente	25,0	0,0
	Vômitos	Muito frequente	21,4	2,3
	Estomatite	Frequente	4,7	0,0
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea ^c	Muito frequente	25,0	2,3
	Alopecia	Muito frequente	10,7	0,0
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Espasmos musculares ^f	Muito frequente	30,9	5,9
	Artralgia	Muito frequente	11,9	0,0
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga	Muito frequente	30,9	14,2
	Perda de peso	Muito frequente	20,2	2,3
	Pirexia	Muito frequente	29,7	2,3
	Edema periférico	Muito frequente	26,1	0,0
Exames complementares de diagnóstico	Diminuição da contagem de plaquetas	Muito frequente	16,6	16,6
	Diminuição da contagem de leucócitos	Muito frequente	15,4	13,0
	Diminuição da contagem de neutrófilos	Muito frequente	13,0	13,0

^a. Disgeusia inclui os seguintes termos preferidos: disgeusia, ageusia.

^b. Eletrocardiograma com prolongamento do intervalo QT inclui os seguintes termos preferidos: eletrocardiograma com prolongamento do intervalo QT, taquicardia ventricular.

^c. Hemorragias inclui os seguintes termos preferidos: petéquias, epistaxe, contusão, hematoma, hemorragia intracraniana, púrpura, hemorragia retal, hemorragia anal, equimoses, hemorragia gastrointestinal, hemorragia gengival, hematuria, hemorragia, hemorragia oral, hemorragia cerebral, hemorragia conjuntival, contusão ocular, hemorragia ocular, hemorragia gástrica, hematémese, hemoptise, hemorragia hemorroidal, hematoma no local do implante, equimose no local da injeção, hematoma retroperitoneal, hemorragia subaracnoídea e púrpura trombocitopénica trombótica, hemorragia traqueal, hemorragia uretral.

^d. Dor abdominal inclui os seguintes termos preferidos: dor abdominal, dor abdominal superior, dor abdominal inferior.

^e. Erupção cutânea inclui os seguintes termos preferidos: eritema, prurido, erupção cutânea, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea pruriginosa.

^f. Espasmos musculares inclui os seguintes termos preferidos: contrações musculares involuntárias, espasmos musculares, rigidez muscular, dor musculoesquelética, mialgia.

Descrição de reações adversas selecionadas

Espasmos musculares

No Estudo 1, foram notificados espasmos musculares (todos os graus) em 22,6% dos doentes no grupo de tratamento com Daurismo e citarabina em dose baixa, comparativamente a 4,8% dos doentes no grupo de tratamento com citarabina em dose baixa em monoterapia. Foram notificados espasmos musculares de grau 3 e 4 em 4,7% dos doentes no grupo de tratamento com Daurismo e citarabina em dose baixa, comparativamente a nenhum doente no grupo de tratamento com citarabina em dose baixa em monoterapia.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não existe um antídoto específico para Daurismo. O tratamento da sobredosagem com Daurismo deve consistir no tratamento sintomático e na monitorização do ECG.

Em estudos clínicos, glasdegib foi administrado em doses até 640 mg/dia. As toxicidades limitantes da dose notificadas foram náuseas, vômitos, desidratação, hipotensão, fadiga, tonturas, hipoxia, derrame pleural e edema periférico.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, outros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XJ03

Mecanismo de ação

Glasdegib é um inibidor da via de transdução do sinal de Hedgehog (Hh) que se liga à Smoothened (SMO), uma proteína transmembranar, levando à diminuição da atividade do fator de transcrição do Oncogene Associado ao Glioma (GLI) e da sinalização da via a jusante. A sinalização da via Hh é necessária para manter uma população de células estaminais leucémicas (LSC). Assim, a ligação de glasdegib à SMO e a sua inibição reduz os níveis de GLI1 nas células de LMA e o potencial de início leucêmico das células de LMA. A sinalização da via Hh também está envolvida na resistência à quimioterapia e à terapêutica alvo. Num modelo pré-clínico de LMA, glasdegib em combinação com citarabina em dose baixa inibiu o aumento do tamanho do tumor numa extensão superior comparativamente a glasdegib ou à citarabina em dose baixa em monoterapia. No entanto, o mecanismo de ação da combinação não é totalmente compreendido.

Eletrofisiologia cardíaca

O prolongamento do intervalo QT corrigido (QTc) para a frequência cardíaca tem sido observado em doentes tratados com Daurismo com doses supraterapêuticas de > 270 mg. O efeito da administração de glasdegib no intervalo QT corrigido foi avaliado num estudo aleatorizado, de dose única, em dupla ocultação, cruzado de 4 vias, controlado por placebo e por moxifloxacina (em aberto) em 36 indivíduos saudáveis. Em concentrações plasmáticas terapêuticas (obtidas com uma dose única de 150 mg), a maior alteração no intervalo QT corrigido ajustado ao placebo e aos valores basais foi de 8,03 msec (IC 90%: 5,85; 10,22 msec). Com aproximadamente o dobro da concentração terapêutica (supraterapêutica, alcançada com uma dose única de 300 mg), a alteração no intervalo QTc foi de 13,43 msec (IC 95%: 11,25; 15,61 msec). A moxifloxacina (400 mg), utilizada como controlo positivo, demonstrou uma alteração média do QTc comparativamente aos valores basais de 13,87 msec. Nenhum dos participantes cumpriu o critério categórico de intervalo QT corrigido absoluto $\geq$ 480 msec ou um aumento em relação aos valores basais no intervalo QT corrigido $\geq$ 30 msec depois de receber qualquer tratamento. Nenhuma das alterações no ECG foi considerada clinicamente significativa ou notificada como acontecimento adverso pelo investigador (ver secção 4.4).

Adicionalmente, foram realizados ECG em série e em triplicado, após uma dose única e doses múltiplas, para avaliar o efeito de glasdegib em monoterapia no intervalo QT corrigido, em 70 doentes com cancro avançado (5 mg a 640 mg uma vez por dia). Com base na análise da exposição-resposta, a alteração média estimada em relação aos valores basais no intervalo QTc foi de 5,30 msec (IC 95%: 4,40; 6,24 msec) na C_{max} média observada no estado estacionário, após a administração da dose recomendada de 100 mg uma vez por dia de glasdegib.

Eficácia e segurança clínicas

Daurismo em combinação com citarabina em dose baixa foi investigado num estudo multicêntrico, aleatorizado e aberto de Fase 2 (Estudo 1) num total de 132 doentes, que incluiu 116 doentes com LMA *de novo* ou secundária não tratada previamente e que não eram elegíveis para receber quimioterapia intensiva, conforme definido pelo cumprimento de pelo menos um dos seguintes critérios: a) idade > 75 anos, b) doença cardíaca grave, c) estado de desempenho do Grupo Oncológico Cooperativo do Leste (Eastern Cooperative Oncology Group - ECOG) de 2, ou d) creatinina sérica basal > 1,3 mg/dl. Os doentes foram aleatorizados na proporção de 2:1 para receber Daurismo (100 mg por via oral uma vez por dia) e citarabina em dose baixa (20 mg por via subcutânea (SC) duas vezes por dia nos dias 1 a 10 do ciclo de 28 dias) (n=78) ou citarabina em dose baixa em monoterapia (n=38) em ciclos de 28 dias até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Os doentes foram estratificados na aleatorização por prognóstico do fator de risco (bom/intermédio ou mau) com base na citogenética.

As características demográficas e da doença no início do tratamento são apresentadas na Tabela 7. Os dois grupos de tratamento eram, no geral, equilibrados em relação às características demográficas e da doença no início do tratamento. Em ambos os braços, 40% dos doentes com LMA tinham um risco citogenético baixo e 60% tinham um risco citogenético bom/intermédio.

A eficácia foi estabelecida por uma melhoria na sobrevivência global (SG, definida desde a data da aleatorização até à morte por qualquer causa) no grupo de tratamento com Daurismo e citarabina em dose baixa, comparativamente à citarabina em dose baixa em monoterapia. Após um seguimento mediano de aproximadamente 20 meses com 81% de óbitos observados, o grupo de tratamento com Daurismo e citarabina em dose baixa foi superior à citarabina em dose baixa em monoterapia em doentes com LMA (Figura 1). Os resultados da eficácia são apresentados na Tabela 8.

Tabela 7. Características demográficas e da doença no início do tratamento em doentes com LMA

Características demográficas e da doença	Daurismo e citarabina em dose baixa (N=78)	Citarabina em dose baixa em monoterapia (N=38)
Demografia		
Idade		
Mediana (Mín., Máx.) (Anos)	77 (64, 92)	76 (58, 83)
≥ 75 anos N (%)	48 (62)	23 (61)
Género, N (%)		
Masculino	59 (76)	23 (61)
Feminino	19 (24)	15 (39)
Raça, N (%)		
Caucasiano	75 (96)	38 (100)
Negro ou afro-americano	1 (1)	0 (0)
Asiático	2 (3)	0 (0)
Características da doença		
Histórico da doença, N (%)		
LMA <i>de novo</i>	38 (49)	18 (47)
LMA secundária	40 (51)	20 (53)
Utilização anterior de agente hipometilante (decitabina ou azacitidina), N (%)	11 (14)	6 (16)
ECOG PS^a, N (%)		
0 a 1	36 (46)	20 (53)
2	41 (53)	18 (47)
Estado de risco citogenético, N (%)		
Bom/Intermédio	49 (63)	21 (55)
Mau	29 (37)	17 (45)
Doença cardíaca grave no início do tratamento, N (%)	52 (67)	20 (53)
Creatinina sérica no início do tratamento > 1,3 mg/dl, N (%)	15 (19)	5 (13)

Abreviaturas: LMA = leucemia mieloide aguda; ECOG PS = Estado de desempenho do Grupo Oncológico Cooperativo do Leste; N = número de doentes.

^aNão foi notificado um ECOG PS no início do tratamento para um doente no grupo de tratamento com Daurismo e citarabina em dose baixa.

Tabela 8. Resultados da eficácia na LMA do Estudo 1

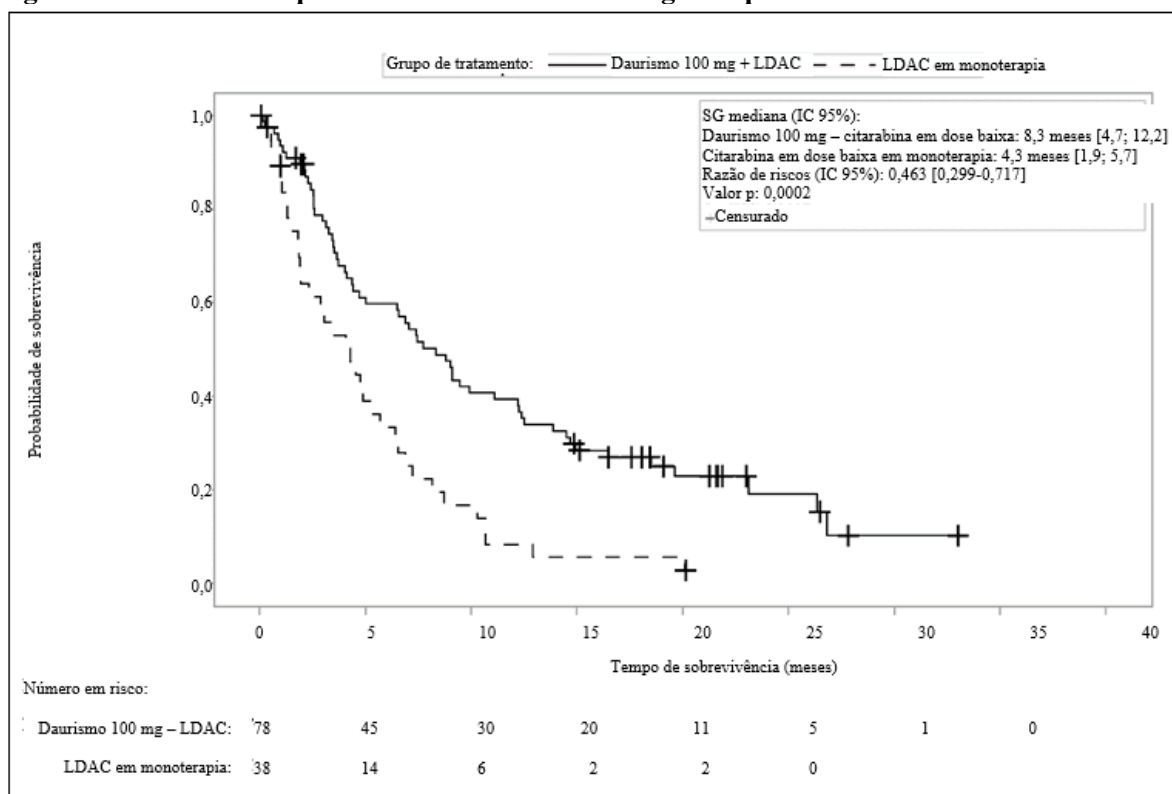
Parâmetro de avaliação/população do estudo	Daurismo e citarabina em dose baixa	Citarabina em dose baixa em monoterapia
SG na população do estudo com LMA	N=78	N=38
Mediana da sobrevivência, meses (IC 95%)	8,3 (4,7; 12,2)	4,3 (1,9; 5,7)
Razão de riscos (IC 95%) ^a	0,463 (0,299; 0,717)	
Valor p^b	0,0002	
SG na população do estudo com LMA <i>de novo</i>	N=38	N=18
Mediana da sobrevivência, meses (IC 95%)	6,6 (3,7; 12,4)	4,3 (1,3; 10,7)
Razão de risco (IC 95%) ^a	0,670 (0,362; 1,239)	
Valor p^b	0,0991	
SG na população do estudo com LMA secundária	N=40	N=20
Mediana da sobrevivência, meses (IC 95%)	9,1 (4,4; 16,5)	4,1 (1,5; 6,4)
Razão de riscos (IC 95%) ^a	0,287 (0,151; 0,548)	
Valor p^b	< 0,0001	
Grupo de risco citogenético bom/intermédio	N=49	N=21
Mediana da sobrevivência, meses (IC 95%)	11,1 (7,1; 14,9)	4,4 (1,8; 8,7)
Razão de riscos (IC 95%) ^a	0,417 (0,233; 0,744)	
Valor p^b	0,0011	
Grupo de risco citogenético mau	N=29	N=17
Mediana da sobrevivência, meses (IC 95%)	4,4 (3,4; 9,1)	3,1 (1,1; 6,4)
Razão de riscos (IC 95%) ^a	0,528 (0,273; 1,022)	
Valor p^b	0,0269	

Abreviaturas: LMA = leucemia mieloide aguda; IC = intervalo de confiança; N = número de doentes; SG = sobrevivência global.

^a. Razão de riscos (Daurismo com citarabina em dose baixa/ citarabina em dose baixa em monoterapia) baseada no modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado por estrato de prognóstico.

^b. valor p unilateral do teste de log-rank estratificado com base no risco citogenético.

Figura 1. Gráfico de Kaplan-Meier da sobrevivência global para doentes com LMA



Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; LDAC = citarabina em dose baixa; SG = sobrevivência global.

A melhoria na SG foi consistente entre subgrupos pré-especificados por risco citogenético.

Com base na resposta notificada pelo investigador, foi alcançada uma taxa de resposta completa (RC) numericamente superior (definida como contagem absoluta de neutrófilos $\geq 1.000/\mu\text{l}$, contagem de plaquetas $\geq 100.000/\mu\text{l}$, blastos na medula óssea $< 5\%$, independente de transfusão e sem doença extramedular) nos doentes com LMA do grupo de tratamento com Daurismo e citarabina em dose baixa (17,9% [IC 95%: 9,4%, 26,5%]) versus o grupo de tratamento com citarabina em dose baixa em monoterapia (2,6% [IC 95%: 0,0%, 7,7%]).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Daurismo em todos os subgrupos da população pediátrica com LMA em tratamento (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após uma dose única de 100 mg de glasdegib, a concentração plasmática máxima é rapidamente alcançada com um T_{max} mediano de 2 horas. Após repetição da dose de 100 mg uma vez por dia até ao estado estacionário, o T_{max} mediano de glasdegib variou entre aproximadamente 1,3 horas e 1,8 horas.

Efeito dos alimentos

Após administração oral dos comprimidos de glasdegib, a biodisponibilidade absoluta média é de 77,1% comparativamente à administração intravenosa. A administração de glasdegib com uma refeição rica em gorduras e calorias resultou numa exposição (AUC_{inf}) 16% inferior comparativamente ao jejum noturno. O impacto dos alimentos na farmacocinética do glasdegib não é considerado clinicamente relevante. Glasdegib pode ser administrado com ou sem alimentos.

Após uma dosagem de 100 mg de glasdegib uma vez por dia, a média (coeficiente de variação, %CV) da $C_{\max}$ de glasdegib foi de 1.252 ng/ml (44%) e a AUC_{τ} foi de 17.210 ng•h/ml (54%) em doentes com cancro.

Distribuição

A ligação do glasdegib às proteínas plasmáticas humanas é de 91% *in vitro*. A média (% do CV) do volume de distribuição aparente (V_z/F) foi de 188 (20) l após uma dose única de 100 mg de glasdegib em doentes com neoplasias hematológicas.

Biotransformação

As vias metabólicas principais de glasdegib consistiam em N-desmetilação, glucuronidação, oxidação e desidrogenação. No plasma, os metabolitos N-desmetilo e N-glucuronídeo de glasdegib representavam 7,9% e 7,2% da radioatividade circulante, respetivamente. Outros metabolitos no plasma representavam individualmente < 5% da radioatividade circulante.

Estudos de interação in vitro

Inibição e indução do CYP in vitro

Estudos *in vitro* indicam que glasdegib não é um inibidor do CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4/5 em concentrações clinicamente relevantes. Estudos *in vitro* indicaram que glasdegib não é um indutor do CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4 em concentrações clinicamente relevantes.

Estudos in vitro de inibição da UGT

Estudos *in vitro* indicam que glasdegib não é um inibidor da uridina difosfato glucuronosiltransferase (UGT)1A4, UGT1A6, UGT2B7 e UGT2B15 em concentrações clinicamente relevantes. Glasdegib pode ter o potencial de inibir a UGT1A1 e possivelmente a UGT1A9. No entanto, não são esperadas interações medicamentosas clinicamente relevantes.

Estudos in vitro de inibição do transportador de aniões e catiões orgânicos

Estudos *in vitro* indicam que glasdegib não é um inibidor do polipeptídeo transportador de aniões orgânicos (OATP)1B1, OATP1B3, do transportador de aniões orgânicos (OAT)1, OAT3 e do transportador de catiões orgânicos (OCT)2 em concentrações clinicamente relevantes.

Eliminação

A semivida média ($\pm$ DP) plasmática de glasdegib foi de $17,4 \pm 3,7$ horas após uma dose única de 100 mg de glasdegib em doentes. A média geométrica da depuração oral após doses múltiplas foi de 6,45 l/h. Após administração oral de uma dose de 100 mg de glasdegib radiomarcada em indivíduos saudáveis, uma média de 48,9% e 41,7% da radioatividade administrada com a dose foi recuperada na urina e nas fezes, respetivamente. A média geral do balanço de massa da radioatividade administrada na dose nas excreções foi de 90,6%. Glasdegib inalterado foi o principal componente no plasma humano, representando 69,4% do total do material relacionado com o fármaco. Glasdegib inalterado recuperado na urina e nas fezes representou 17,2% e 19,5% da dose, respetivamente.

Linearidade/não linearidade

A exposição sistémica a glasdegib no estado estacionário ($C_{\max}$ e AUC_{τ}) aumentou de forma proporcional à dose no intervalo de dosagem de 5 mg a 600 mg uma vez por dia.

Populações especiais

Compromisso hepático

Os dados de um estudo farmacocinético específico demonstraram que as exposições plasmáticas a glasdegib total (AUC_{inf} e C_{max}) foram semelhantes entre indivíduos com função hepática normal e indivíduos com compromisso hepático moderado (Classe B de *Child-Pugh*), enquanto que os valores médios geométricos de AUC_{inf} e C_{max} foram 24% e 42% mais baixos, respetivamente, para os participantes com compromisso hepático grave (Classe C de *Child-Pugh*), comparativamente ao grupo de função hepática normal. A exposição a glasdegib não ligado (AUC_{inf} não ligada) aumentou 18% e 16%, respetivamente, nos participantes com compromisso moderado e grave. A exposição máxima de glasdegib não ligado (C_{max} não ligada) aumentou 1%, para o compromisso hepático moderado e diminuiu 11% para o compromisso hepático grave, comparativamente aos participantes com função hepática normal. Estas alterações não são consideradas clinicamente relevantes.

Compromisso renal

Os dados de um estudo farmacocinético específico em indivíduos com diferentes graus de compromisso da função renal indicam que a exposição total a glasdegib (AUC_{inf}) aumentou 105% e 102 % com compromisso renal moderado ($30 \text{ ml/min} \leq \text{TFGe} < 60 \text{ ml/min}$), e grave ($\text{TFGe} < 30 \text{ ml/min}$), respetivamente, comparativamente aos participantes com função renal normal ($\text{TFGe} \geq 90 \text{ ml/min}$). A exposição máxima a glasdegib (C_{max}) aumentou 37% e 20% nos participantes com compromisso renal moderado e grave, respetivamente, comparativamente a participantes com função renal normal. Estas alterações não são consideradas clinicamente relevantes.

Idosos

Nos doentes no grupo de tratamento com Daurismo e citarabina em dose baixa ($n=88$; Estudo 1), 97,7% dos doentes tinham uma idade igual ou superior a 65 anos e 60,2% dos doentes tinham uma idade igual ou superior a 75 anos. O Estudo 1 não incluiu um número suficiente de doentes com idade inferior a 65 anos para determinar as diferenças nas reações adversas notificadas por doentes com idade superior a 65 anos.

Idade, raça, género e peso corporal

Os dados em doentes com idade inferior a 65 anos são limitados. As análises de farmacocinética populacional em doentes adultos ($n=269$) indicam que não existem efeitos clinicamente relevantes da idade, género, raça e peso corporal na farmacocinética de glasdegib.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os resultados nos principais órgãos-alvo após administração oral repetida de glasdegib em ratos e cães durante 26 e 39 semanas, respetivamente, incluíram o rim (degeneração/necrose) no rato e cão, o fígado (necrose/inflamação) apenas no cão, os testículos (degeneração), os dentes incisivos em crescimento (necrose/quebra), os ossos em crescimento (fecho parcial a total da epífise) e o nervo periférico (degeneração axonal) apenas no rato. Observações clínicas adicionais de alopecia, perda de peso e tremores/espasmos musculares, efeitos conhecidos da classe dos inibidores da SMO, foram identificadas em ambas as espécies. Estas toxicidades sistémicas foram geralmente dose dependentes e observadas com exposições que variaram entre aproximadamente $< 0,03$ a 8 vezes a exposição clinicamente relevante, com base na comparação não clínica a clínica da AUC não ligada observada com a dose clínica recomendada de 100 mg uma vez por dia.

Foi demonstrada a reversibilidade total das toxicidades no rim (degeneração/necrose), no nervo periférico (degeneração axonal), nos túbulos seminíferos (degeneração testicular) e as observações clínicas de tremores/espasmos musculares, após 16 semanas de recuperação, enquanto que foi demonstrada recuperação parcial no fígado (necrose/inflamação). As observações de alopecia, efeitos nos ossos e dentes e hipospermatogénese testicular não recuperaram. Adicionalmente, foi identificado prolongamento do intervalo QTc em cães monitorizados por telemetria com exposições de C_{max} não ligada de aproximadamente 4 vezes a exposição de C_{max} não ligada observada com a dose clínica recomendada de 100 mg uma vez por dia.

Glasdegib não foi mutagénico *in vitro* no ensaio de mutação reversa bacteriana (Ames) e não foi clastogénico no ensaio de aberração cromossómica *in vitro* em linfócitos humanos. Glasdegib não foi clastogénico nem aneugénico no ensaio dos micronúcleos de rato.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com glasdegib.

Nos estudos de toxicidade por dose repetida em ratos, os resultados observados no trato reprodutivo masculino incluíram alterações adversas testiculares com doses de glasdegib ≥ 50 mg/kg/dia e consistiram de hipospermatogénese mínima a grave, caracterizada por perda parcial a completa de espermatogónias, espermátócitos e espermátídios e degeneração testicular. A hipospermatogénese não recuperou, enquanto que a degeneração testicular recuperou. A dose com a qual foram observados efeitos adversos testiculares em ratos macho foi identificada como sendo de 50 mg/kg/dia, com exposições sistémicas correspondentes que eram aproximadamente 8 vezes as associadas à exposição em humanos, observada com a dose de 100 mg uma vez por dia (com base na AUC não ligada nas respetivas espécies). A margem de segurança do NOAEL (10 mg/kg/dia) é de 0,6. Por conseguinte, inferior à clinicamente relevante.

Nos estudos de toxicidade de desenvolvimento embriofetal realizados em ratos e coelhos, glasdegib foi intensamente tóxico para o conceito, tal como evidenciado pela completa reabsorção e/ou aborto de fetos e efeitos teratogénicos com níveis de dose mais baixos. Os efeitos teratogénicos incluíram malformações craniofaciais, malformações dos membros, patas/dedos, tronco e cauda, dilatação do cérebro, mau posicionamento/malformação dos olhos, cabeça deformada, língua pequena, ausência do palato, dentes e vísceras, hérnia diafragmática, edema, tronco arterioso persistente, defeitos cardíacos, ausência de pulmão, ausência de traqueia, anomalias das costelas e vértebras e estruturas malformadas ou ausentes no esqueleto apendicular (especialmente os ossos longos). Foram observadas malformações de desenvolvimento graves com exposições sistémicas maternas inferiores à exposição relevante em humanos, com a dose recomendada de 100 mg uma vez por dia.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Carboximetilamido sódico
Celulose microcristalina (E460(i))
Hidrogenofosfato de cálcio (anidro) (E341ii)
Estearato de magnésio (E470b)

Revestimento

Lactose mono-hidratada
Hipromelose (E464)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol (E1521)
Triacetina (E1518)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172) (apenas comprimidos de 100 mg)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de PVC (cloreto de polivinilo) selado com folha de alumínio contendo 10 comprimidos revestidos por película, ou frasco de polietileno de alta densidade (HDPE) com tampa de polipropileno contendo 30 ou 60 comprimidos revestidos por película.

Daurismo 25 mg comprimidos revestidos por película

Uma embalagem contém 60 comprimidos revestidos por película em 6 blisters.

Uma embalagem contém 60 comprimidos revestidos por película num frasco de HDPE.

Daurismo 100 mg comprimidos revestidos por película

Uma embalagem contém 30 comprimidos revestidos por película em 3 blisters.

Uma embalagem contém 30 comprimidos revestidos por película num frasco de HDPE.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Daurismo 25 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/20/1451/001

EU/1/20/1451/002

Daurismo 100 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/20/1451/003

EU/1/20/1451/004

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 26 de junho de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

07/2022

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.