

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Daurismo 25 mg plėvele dengtos tabletės
Daurismo 100 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Daurismo 25 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra glasdegibo maleato, atitinkančio 25 mg glasdegibo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 1,3 mg laktozės monohidrato.

Daurismo 100 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra glasdegibo maleato, atitinkančio 100 mg glasdegibo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 5,0 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Daurismo 25 mg plėvele dengtos tabletės

7 mm apvali, geltona plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „Pfizer“, o kitoje pusėje – „GLS 25“.

Daurismo 100 mg plėvele dengtos tabletės

11 mm apvali, šviesiai oranžinė plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „Pfizer“, o kitoje pusėje – „GLS 100“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Daurismo kartu su maža citarabino doze skirtas gydyti naujai diagnozuotą *de novo* arba antrinę ūminę mieloidinę leukemiją (ŪML) suaugusiems pacientams, kuriems netinka taikyti standartinę indukcinę chemoterapiją.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Daurismo skirti ar vartojimą prižiūrėti gali tik vaistinių preparatų nuo vėžio skyrimo patirties turintis gydytojas.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 100 mg glasdegibo vieną kartą per parą kartu su maža citarabino doze (žr. 5.1 skyrių). Glasdegibo vartojimas tęsiamas, kol stebima jo klinikinė nauda pacientui.

Uždelstos arba praleistos glasdegibo dozės

Išvėmus vaistinio preparato dozę, papildomos dozės vartoti negalima; pacientas turi laukti iki tolesnės dozės pagal grafiką. Praleistą arba tinkamu laiku nesuvertotą dozę pacientas turi suvertoti iškart, kai prisimena, išskyrus atvejus, kai po dozės vartojimo pagal grafiką praėjo daugiau kaip 10 valandų. Tada praleistos dozės vartoti nereikia. Pacientams negalima vartoti 2 dozių tuo pačiu metu, norint kompensuoti praleistą dozę.

Dozės keitimas

Dozę gali reikėti koreguoti, atsižvelgiant į saugumą ir toleravimą konkrečiam asmeniui. Jeigu reikia mažinti dozę, glasdegibo dozę reikia sumažinti iki 50 mg vartojant per burną vieną kartą per parą.

Dozės keitimo ir valdymo gairės pasireiškus tam tikroms nepageidaujamoms reakcijoms pateiktos 1, 2, 3 ir 4 lentelėse.

Pradinės dozės atsižvelgiant į paciento amžių, rasę, lytį arba kūno masę koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Laboratorinių rodiklių ir QT patologijų stebėjimas ir vertinimas

Prieš pradėdant gydymą Daurismo ir pirmąjį vartojimo mėnesį bent kartą per savaitę reikia įvertinti bendrojo kraujo tyrimo ląstelių skaičius, elektrolitus, inkstų ir kepenų funkciją. Elektrolitus ir inkstų funkciją kartą per mėnesį reikia stebėti visą gydymo laikotarpį. Prieš pradėdant gydymą Daurismo reikia nustatyti kreatinkinazės (KK) koncentraciją ir toliau stebėti ją pagal klinikinės indikacijas (pvz., jeigu pranešama apie raumenų požymius ir simptomus). Norint įvertinti QT intervalo, koreguoto pagal širdies susitraukimų dažnį (QTc), pailgėjimą, elektrokardiogramas (EKG) reikia registruoti prieš pradėdant gydymą Daurismo, maždaug vieną savaitę po gydymo pradžios ir tada dar du mėnesius kartą per mėnesį. Jeigu EKG rodo patologiją, ją reikia pakartoti. Tam tikriems pacientams gali reikėti EKG stebėti dažniau arba nuolat (žr. 4.4 skyrių). Esant patologijai reikia nedelsiant imtis jų suvaldymo priemonių.

1 lentelė. Dozės keitimo ir būklės valdymo rekomendacijos pasireiškus nepageidaujamų reakcijų. QT intervalo pailgėjimas (QT, koreguoto pagal širdies susitraukimų dažnį (QTc), intervalo pailgėjimas ne mažiau kaip 2 atskirose elektrokardiogramose (EKG))

Nepageidaujama reakcija: QTc intervalo pailgėjimas	Dozės keitimo ir būklės valdymo rekomendacijos
QTc intervalas ilgesnis kaip 480 ms, iki 500 ms	<p>Įvertinti elektrolitų koncentraciją ir papildyti pagal klinikines indikacijas.</p> <p>Peržiūrėti, kokie vaistiniai preparatai, turintys žinomą poveikį pailginti QTc intervalą, vartojami kartu, ir koreguoti jų dozę (žr. 4.5 skyrių).</p> <p>QTc pailgėjimui išnykus ir intervalui sutrumpėjus iki 480 ms ir trumpesnio, dar bent 2 savaites kas savaitę stebėti EKG.</p>
QTc intervalas ilgesnis kaip 500 ms	<p>Įvertinti elektrolitų koncentraciją ir papildyti pagal klinikines indikacijas.</p> <p>Peržiūrėti, kokie vaistiniai preparatai, turintys žinomą poveikį pailginti QTc intervalą, vartojami kartu, ir koreguoti jų dozę (žr. 4.5 skyrių).</p> <p>Laikinais nutraukti Daurismo vartojimą.</p> <p>Atsistačius QTc intervalo vertei, nenukrypstančiai nuo pradinio vertinimo daugiau nei 30 ms, arba tapus 480 ms ar trumpesnei, vėl skirti Daurismo, sumažinus dozę iki 50 mg vieną kartą per parą.</p> <p>QTc pailgėjimui išnykus, dar bent 2 savaites kas savaitę stebėti EKG.</p> <p>Jeigu nustatoma, kad QTc pailgėjimą sukėlė kitos priežastys, apsvarstyti Daurismo dozės padidinimą iki 100 mg per parą.</p>
QTc intervalo pailgėjimas ir gyvybei pavojinga aritmija	Visiškai nutraukti Daurismo vartojimą.

2 lentelė. Dozės keitimas ir būklės valdymas esant KK padidėjimui ir su raumenimis susijusiems nepageidaujamiems reiškiniams

Nepageidaujama reakcija: KK padidėjimo sunkumas	Dozės keitimo ir būklės valdymo rekomendacijos
1 laipsnis [KK padidėjimas >VNR – 2,5 x VNR]	<p>Tęsti Daurismo vartojimą ta pačia doze ir stebėti KK koncentraciją kiekvieną savaitę, kol atsistatys pradinio vertinimo rodikliai; paskui stebėti kas mėnesį. Stebėti raumenų simptomų pokyčius, kol atsistatys pradinio vertinimo būseną.</p> <p>Reguliariai stebėti inkstų funkciją (kreatininą serume) ir užtikrinti pacientui pakankamą skysčių vartojimą.</p>
2 laipsnis nesant inkstų funkcijos pažeidimo (Kr serume \leq VNR) [KK padidėjimas nuo >2,5 x VNR iki 5 x VNR]	<p>Laikinais nutraukti Daurismo vartojimą ir stebėti KK koncentraciją kiekvieną savaitę, kol atsistatys pradinio vertinimo rodikliai.</p> <p>Stebėti raumenų simptomų pokyčius, kol atsistatys pradinio vertinimo būseną. Atsistačius būklei tęsti Daurismo vartojimą ta pačia doze, paskui matuoti KK kas mėnesį.</p> <p>Reguliariai stebėti inkstų funkciją (kreatininą serume) ir užtikrinti pacientui pakankamą skysčių vartojimą.</p> <p>Jeigu simptomai pasikartoja, laikinais nutraukti Daurismo vartojimą, kol atsistatys pradinio vertinimo būseną. Vėl skirti Daurismo 50 mg per parą dozę ir vadovautis tomis pačiomis stebėjimo rekomendacijomis. Jeigu simptomai išlieka, apsvarstyti Daurismo vartojimo nutraukimo galimybę.</p>
3 arba 4 laipsnis nesant inkstų funkcijos pažeidimo (Kr serume \leq VNR) [3 laipsnis (KK padidėjimas nuo >5 x VNR iki 10 x VNR)] [4 laipsnis (KK padidėjimas >10 x VNR)]	<p>Laikinais nutraukti Daurismo vartojimą ir stebėti KK koncentraciją kiekvieną savaitę, kol atsistatys pradinio vertinimo rodikliai. Stebėti raumenų simptomų pokyčius, kol atsistatys pradinio vertinimo būseną.</p> <p>Reguliariai stebėti inkstų funkciją (kreatininą serume) ir užtikrinti pacientui pakankamą skysčių vartojimą.</p> <p>Jeigu inkstų funkcija nesutrikusi ir atsistato pradinio vertinimo KK rodikliai, apsvarstyti galimybę tęsti gydymą Daurismo 50 mg per parą doze. Vėl pradėjus vartoti Daurismo, KK koncentraciją 2 mėnesius reikia stebėti kiekvieną savaitę, o paskui – kas mėnesį.</p>
2, 3 arba 4 laipsnis esant inkstų funkcijos pažeidimui (Kr serume > VNR pagal CTCAE 4.0)	<p>Jeigu inkstų funkcija sutrikusi, laikinais nutraukti Daurismo vartojimą bei užtikrinti pacientui pakankamą skysčių vartojimą ir įvertinti kitas antrines inkstų funkcijos pažeidimo priežastis.</p> <p>Stebėti KK koncentraciją ir kreatinino koncentraciją serume kiekvieną savaitę, kol atsistatys pradinio vertinimo rodikliai.</p> <p>Stebėti raumenų simptomų pokyčius, kol atsistatys pradinio vertinimo būseną.</p> <p>Jeigu atsistato pradinio vertinimo KK ir kreatinino koncentracijos serume rodikliai, apsvarstyti galimybę tęsti Daurismo vartojimą 50 mg per parą doze ir 2 mėnesius matuoti KK koncentraciją kiekvieną savaitę, o paskui – kas mėnesį; jeigu ne, visiškai nutraukti gydymą.</p>

Santrumpos: KK = kreatiniazė; Kr = kreatininas; VNR = viršutinė normos riba; CTCAE = angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (bendrieji nepageidaujamų reiškinių terminijos kriterijai).

3 lentelė. Dozės keitimo ir būklės valdymo rekomendacijos pasireiškus nepageidaujamų reakcijų. Hematologinis toksinis poveikis

Nepageidaujama reakcija: hematologinis toksinis poveikis	Dozės keitimo ir būklės valdymo rekomendacijos
Kraujo plokštelių skaičius mažesnis kaip $10 \times 10^9/l$ ilgiau kaip 42 paras nesant ligos požymių	Visiškai nutraukti Daurismo ir mažos citarabino dozės vartojimą.
Neutrofilų skaičius mažesnis kaip $0,5 \times 10^9/l$ ilgiau kaip 42 paras nesant ligos požymių	Visiškai nutraukti Daurismo ir mažos citarabino dozės vartojimą.

4 lentelė. Dozės keitimo ir būklės valdymo rekomendacijos pasireiškus nepageidaujamų reakcijų. Nehematologinis toksinis poveikis

Nepageidaujama reakcija: nehematologinis toksinis poveikis	Dozės keitimo ir būklės valdymo rekomendacijos
	Jeigu nepageidaujamą reakciją sukėlė ne Daurismo, o maža citarabino dozė, galima pakeisti mažą citarabino dozę nekeičiant Daurismo dozavimo.
3 laipsnis*	Laikinau nutraukti Daurismo ir (arba) mažos citarabino dozės vartojimą, kol simptomai sumažės iki ≤ 1 laipsnio arba atsistatys pradinio vertinimo būseną. Tęsti Daurismo vartojimą ta pačia doze arba sumažinta 50 mg doze. Tęsti mažos dozės citarabino vartojimą ta pačia doze arba sumažinta 15 mg arba 10 mg doze. Vėl pasireiškus toksiniam poveikiui, nutraukite Daurismo ir (arba) mažos citarabino dozės vartojimą.†
4 laipsnis*	Sustabdyti Daurismo vartojimą, kol simptomai sumažės iki ≤ 1 laipsnio arba atsistatys pradinio vertinimo būseną. Atsistačius būklei tęsti Daurismo vartojimą 50 mg doze arba nutraukti gydymą jį skyrusio sveikatos priežiūros specialisto nuožiūra.

*Laipsniai nustatomi pagal CTCAE 4.0: 1 laipsnis – lengvi, 2 laipsnis – vidutiniai, 3 laipsnis – sunkūs, 4 laipsnis – pavojingi gyvybei.

† Jeigu nusprendžiama visiškai nutraukti mažos citarabino dozės vartojimą, Daurismo vartojimą reikia nutraukti taip pat, išskyrus atvejus, kai konkretus pacientas patiria klinikinę naudą ir toleruoja gydymą Daurismo. Santrumpos: CTCAE = angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (bendrieji nepageidaujamų reiškinų terminijos kriterijai).

Dozės keitimas skiriant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriais

Reikia vengti skirti Daurismo kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriais. Jeigu negalima išvengti vidutinio stiprumo CYP3A4 induktorių skyrimo kartu, Daurismo dozę reikia padidinti, atsižvelgiant į toleravimą, kaip nurodyta 5 lentelėje. Po vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriaus vartojimo nutraukimo praėjus 7 paroms, reikia tęsti gydymą Daurismo doze, vartota prieš pradendant skirti vidutinio stiprumo CYP3A4 induktorių (žr. 4.5 skyrių).

5 lentelė. Dozės keitimo rekomendacijos Daurismo skiriant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriais

Dabartinė dozė	Koreguota dozė
100 mg per burną vieną kartą per parą	200 mg per burną vieną kartą per parą
50 mg per burną vieną kartą per parą	100 mg per burną vieną kartą per parą

Ypatingosios populiacijos

Kepenų funkcijos pažeidimas

Pacientams, kurių kepenų funkcija pažeista silpnai, vidutiniškai arba stipriai, dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos pažeidimas

Pacientams, kurių inkstų funkcija pažeista lengvai, vidutiniškai arba sunkiai, dozės koreguoti nerekomenduojama. Apie pacientus, kuriems reikia hemodializės, duomenų nėra (žr. 5.2 skyrių).

Senyvi asmenys (≥65 metų amžiaus)

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Daurismo saugumas ir veiksmingumas vaikams (<18 metų) neištirti. Daurismo negalima vartoti vaikams, nes reikšmingos terapinės naudos, palyginti su esamais vaikų gydymo metodais, nesitikima (žr. 5.1 skyrių).

Vartojimo metodas

Daurismo skirtas vartoti per burną. Jį galima vartoti su maistu arba be jo.

Pacientus reikia paskatinti dozę vartoti kasdien maždaug tuo pačiu paros metu.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Toksinis poveikis embrionui ir vaisiui

Atsižvelgiant į veikimo mechanizmą ir toksinio poveikio embriofetaliniam vystymuisi tyrimų su gyvūnais radinius, Daurismo gali sukelti embrionų ir vaisių žūtį arba sunkius apsigimimus, jeigu jo skiriama nėščiosioms. Nėščiasias reikia įspėti apie galimą riziką vaisiui (žr. 4.6 skyrių).

Daurismo negalima vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, nenaudojančioms kontracepcijos priemonių. Prieš pradėdant gydymą Daurismo reikia nustatyti vaisingo amžiaus pacienčių nėštumo būklę. Vaisingo amžiaus moterims reikia patarti visada naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Daurismo metu ir ne trumpiau kaip 30 dienų po paskutinės dozės (žr. 4.6 skyrių).

Vyrai

Glasdegibas gali patekti į spermą. Pacientus vyrus, turinčius partnerių moterų, reikia informuoti apie galimą poveikį per spermą ir būtinybę visada naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones, įskaitant prezervatyvą (jeigu galima įsigyti, su spermicidu), net jeigu atlikta vazektomija, siekiant išvengti galimo poveikio nėščiai partnerei arba vaisingo amžiaus partnerei gydymo Daurismo metu ir ne trumpiau kaip 30 dienų po paskutinės dozės (žr. 4.6 skyrių).

Jeigu pacientė arba paciento vyro partnerė pastoja, arba įtaria pastojusi, gydymo Daurismo metu ar per 30 dienų po paskutinės dozės, jie turi nedelsdami informuoti sveikatos priežiūros specialistą (žr. 4.6 skyrių).

Remiantis ikiklinikinių tyrimų saugumo radiniais, glasdegibas gali pažeisti vyrų reprodukcinę funkciją. Prieš gydymą Daurismo vyrams reikia kreiptis patarimo dėl veiksmingo vaisingumo išsaugojimo (žr. 4.6 skyrių).

QT intervalo pailgėjimas

Atsitiktinių imčių tyrimo (1-ojo tyrimo) su ŪML ir didelės rizikos MDS (mielodisplaziniu sindromu) sergančiais pacientais, gydomais Daurismo su maža citarabino doze, plg. su tik maža citarabino doze, metu pranešta, kad 3/4 laipsnių QT intervalo pailgėjimas pasireiškė 4,8 % pacientų, gydytų Daurismo su maža citarabino doze, palyginti su nuliu vien maža citarabino doze gydytų pacientų.

Prieš pradėdant gydymą Daurismo reikia įvertinti elektrolitų koncentraciją, ir pirmąjį mėnesį kartoti šį tyrimą ne rečiau kaip kiekvieną savaitę, o paskui kas mėnesį visą gydymo laikotarpį. Elektrolitų rodiklių nukrypimus reikia koreguoti.

Reikia įvertinti kartu vartojamus vaistinius preparatus. Reikia apsvarstyti galimybes skirti alternatyvų gydymą vietoj vaistinių preparatų, apie kurių QT intervalo ilginamąjį ir (arba) galimą stiprų CYP3A4 slopinamąjį poveikį žinoma.

Norint įvertinti QTc pailgėjimą, EKG reikia registruoti prieš pradėdant gydymą Daurismo, maždaug vieną savaitę po gydymo pradžios ir tada dar du mėnesius kartą per mėnesį. Jeigu pacientui nustatytas įgimtas ilgo QT intervalo sindromas, stazinis širdies nepakankamumas, elektrolitų pusiausvyros sutrikimai arba jeigu vartojami vaistiniai preparatai, apie kurių QTc intervalo ilginamąjį poveikį žinoma, rekomenduojama stebėti EKG dažniau. Jeigu EKG rodo patologiją, ją reikia pakartoti. Patologijas reikia suvaldyti nedelsiant ir apsvarstyti galimybę koreguoti dozę (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Su raumenimis susiję nepageidaujami reiškiniai

1-ajame tyrime raumenų spazmai stebėti 30,9 % pacientų, gydytų Daurismo su maža citarabino doze, palyginti su nuliu pacientų, gydytų vien maža citarabino doze.

Visus pacientus, pradėdantį gydymą Daurismo, reikia informuoti apie su raumenimis susijusių nepageidaujamų reiškinų riziką. Jiems reikia nurodyti, kad nedelsdami praneštų apie bet kokį nepaaiškinamą raumenų skausmą, jautrumą arba silpnumą, pasireiškiančius gydymo Daurismo metu, arba jeigu tokie simptomai išlieka nutraukus gydymą.

Prieš pradėdant gydymą Daurismo reikia nustatyti KK koncentraciją serume ir toliau stebėti ją pagal klinikinės indikacijas (pvz., jeigu pranešama apie su raumenimis susijusius požymius ir simptomus). Aukšto laipsnio KK koncentracijos pakilimams suvaldyti rekomenduojama taikyti pagalbinę terapiją, vadovaujantis galiojančiais vietos medicinos praktikos standartais ir atsižvelgiant į tinkamas gydymo gaires. Reikia vadovautis dozės keitimo arba būklės valdymo rekomendacijomis (žr. 4.2 skyrių).

Inkstų funkcijos pažeidimas

Pacientus, kurių pažeista inkstų funkcija arba kurie turi inkstų disfunkcijos rizikos veiksnių, reikia atidžiai stebėti. Prieš pradėdant gydymą reikia įvertinti inkstų funkciją, ir pirmąjį gydymo Daurismo mėnesį kartoti vertinimą ne rečiau kaip kiekvieną savaitę. Elektrolitus ir inkstų funkciją kartą per mėnesį reikia stebėti visą gydymo laikotarpį (žr. 4.2 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Laktozės netoleravimas

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis glasdegibo farmakokinetinėms savybėms

In vitro, vykstant pagrindinei glasdegibo molekulės deplecijai ir kitų nežymių oksidacijos metabolitų susidarymui dalyvauja CYP3A4; nedidelės reikšmės glasdegibo metabolizmui turi ir CYP2C8 bei UGT1A9.

Medžiagos, galinčios didinti glasdegibo koncentraciją plazmoje

CYP3A4 inhibitoriai

Sveikiems tiriamiesiems skyrus 400 mg stipraus CYP3A4 inhibitoriaus ketokonazolo dozę, kartą per parą vartojamą 7 paras, po vienos 200 mg per burną suvartotos glasdegibo dozės vidutinis plotas po kreive (AUC_{inf}) padidėjo 2,4 kartų, o maksimali koncentracija plazmoje (C_{max}) – 40 %. Skiriant kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., bocepreviru, kobicistatu, konivaptanu, itraconazolu, ketokonazolu, pozakonazolu, telapreviru, troleandomicinu, vorikonazolu, ritonaviru, greipfrutais arba greipfrutų sultimis) reikia elgtis atsargiai, nes gali padidėti glasdegibo koncentracija plazmoje. Jeigu galima, rekomenduojama skirti kitą kartu vartojamą vaistinį preparatą, kuris CYP3A4 neslopina arba slopina silpnai (žr. 4.4 skyrių).

Skrandžio pH keičiantieji vaistiniai preparatai

Vienkartinę 100 mg glasdegibo dozę nevalgius skiriant su kartotinėmis protonų siurblio inhibitoriaus (PSI) rabeprazolo doze, glasdegibo ekspozicija plazmoje nepasikeitė (pagal AUC_{inf} rodiklį: 100,6 %). Glasdegibą galima skirti kartu su rūgštingumą mažinančiais preparatais (įskaitant PSI, H_2 receptorių antagonistus ir vietinio poveikio antacidus).

Medžiagos, galinčios mažinti glasdegibo koncentraciją plazmoje

CYP3A4 induktoriai

Sveikiems tiriamiesiems skiriant 600 mg stipraus CYP3A4 induktoriaus rifampicino dozę, kartą per parą vartojamą 11 parų, po vienos 100 mg glasdegibo dozės vidutinis AUC_{inf} sumažėjo 70 %, o C_{max} – 35 %. Reikia vengti skirti kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais (pvz., rifampicinu, karbamazepinu, enzalutamidu, mitotanu, fenitoinu ir paprastąja jonažole), nes gali sumažėti glasdegibo koncentracija plazmoje.

Modeliavimas taikant fiziologiškai pagrįstą farmakokinetikos modelį rodo, kad efavirenzą (vidutinio stiprumo CYP3A4 induktorių) skiriant su glasdegibu, glasdegibo AUC_{inf} sumažėja 55 %, o C_{max} – 25 %. Reikia vengti skirti kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriais (pvz., bozentanu, efavirenzu, etravirinu, modafiniliu, nafcilinu), nes dėl jų taip pat gali sumažėti glasdegibo koncentracija plazmoje (žr. 4.4 skyrių). Jeigu negalima išvengti skyrimo kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriais, Daurismo dozę reikia padidinti (žr. 4.2 skyrių).

Glasdegibo poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetinėms savybėms

Farmakodinaminė sąveika

Vaistiniai preparatai, kuriems nustatytas QT intervalo ilginamasis poveikis

Glasdegibas gali pailginti QT intervalą, todėl reikia atidžiai apsvarstyti glasdegibo skyrimą kartu su vaistiniais preparatais, apie kuriuos žinoma, kad jie pailgina QT intervalą arba gali sukelti polimorfine skilvelių tachikardiją (pranc. *Torsades de Pointes*) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Farmakokinetinė sąveika

Vaistų nešikliai

In vitro tyrimai parodė, kad esant kliniškai reikšmingai koncentracijai glasdegibas gali slopinti P glikoproteino (P-gp, virškinimo trakte) ir krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. BCRP, sistemiskai ir virškinimo trakte) vykdomą medžiagų pernašą, todėl siauro terapinio indekso P-gp substratus (pvz., digoksina) arba BCRP substratus kartu su glasdegibu reikia skirti atsargiai.

In vitro tyrimai su nešiklių inhibitoriais

In vitro tyrimai parodė, kad glasdegibas gali slopinti (MATE)1 ir MATE2K esant kliniškai reikšmingai koncentracijai.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterų bei vyrų ir moterų kontracepcija

Jeigu Daurismo skiriama vaisingo amžiaus moterims, joms reikia patarti vengti pastoti. Prieš pradėdant gydymą reikia nustatyti vaisingo amžiaus pacienčių nėštumo būklę. Jeigu pacientė pastoja Daurismo vartojimo metu, jai reikia paaiškinti galimą pavojų vaisiui.

Atsižvelgiant į veikimo mechanizmą ir poveikio embriofetaliniam vystymuisi tyrimų su gyvūnais radinius, Daurismo gali pakenkti vaisiui, jeigu jo skiriama nėščiajai. Vaisingo amžiaus moterims, vartojančios šį vaistinį preparatą, turi visada naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Daurismo metu ir ne trumpiau kaip 30 dienų po paskutinės dozės. Jeigu pacientė pastoja, arba įtaria pastojusi, gydymo Daurismo metu arba per 30 dienų po paskutinės dozės, ji turi nedelsdama informuoti savo sveikatos priežiūros specialistą (žr. 4.4 skyrių).

Vyrai

Glasdegibas gali patekti į spermą. Pacientai gydymo Daurismo metu ir ne trumpiau kaip 30 dienų po paskutinės dozės spermos donorais būti negali. Pacientus vyrus, turinčius partnerių moterų, reikia informuoti apie galimą poveikį per spermą ir būtinybę visada naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones, įskaitant prezervatyvą (jeigu galima įsigyti, su spermicidu), net jeigu atlikta vazektomija, siekiant išvengti galimo poveikio nėščiai partnerei arba vaisingo amžiaus partnerei gydymo Daurismo metu ir ne trumpiau kaip 30 dienų po paskutinės dozės. Pacientai vyrai turi nedelsdami informuoti savo sveikatos priežiūros specialistą, jeigu partnerė pastoja jų gydymo Daurismo metu arba per 30 dienų po paskutinės dozės (žr. 4.4 skyrių).

Nėštumas

Duomenų apie Daurismo vartojimą nėštumo metu nėra. Atsižvelgiant į veikimo mechanizmą ir toksinio poveikio embriofetaliniam vystymuisi tyrimų su gyvūnais radinius, glasdegibas gali pakenkti vaisiui, jeigu jo skiriama nėščiajai (žr. 5.3 skyrių). Daurismo negalima vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, nenaudojančioms kontracepcijos priemonių (žr. 4.4 skyrių).

Žindymas

Tyrimų su žmonėmis, vertinančių glasdegibo poveikį pieno gamybai, vaisto buvimą motinos piene arba jo poveikį žindomam kūdikiui, neatlikta. Nežinoma, ar glasdegibas ir jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Dėl galimų pavojingų glasdegibo sukeltų nepageidaujamų reakcijų žindomiems vaikams, gydymo Daurismo metu ir bent vieną savaitę po paskutinės dozės žindyti nerekomenduojama (žr. 5.3 skyrių).

Vaisingumas

Remiantis ikiklinikinių tyrimų saugumo radiniais, glasdegibas gali pažeisti vyrų reprodukcinę funkciją. Prieš gydymą Daurismo vyrams reikia kreiptis patarimo dėl veiksmingo vaisingumo išsaugojimo. Atsižvelgiant į veikimo mechanizmą Daurismo gali pakenkti moterų vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Daurismo gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Visgi pacientams, Daurismo vartojimo metu patiriantiems nuovargį arba kitus simptomus (pvz., raumenų spazmus, skausmą, pykinimą), galinčius trikdyti tinkamą reakciją, vairuojant ir valdant mechanizmus reikia elgtis atsargiai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Bendrasis Daurismo saugumo profilis pagrįstas 1-uoju tyrimu, kuriame dalyvavo 84 pacientai, sergantys ŪML (N = 75) ir didelės rizikos MDS (N = 9). Daurismo poveikio mediana vertinant duomenų rinkinį siekė 75,5 paras.

Pacientų, vartojančių Daurismo, grupėje dažniausiai pranešta apie nepageidaujamas reakcijas pykinimą (35,7 %), sumažėjusį apetitą (33,3 %), nuovargį (30,9 %), raumenų spazmus (30,9 %), viduriavimą (27,3 %), disgeuziją (26,1 %), vidurių užkietėjimą (25,0 %), pilvo skausmą (25,0 %), išbėrimą (25,0 %) ir vėmimą (21,4 %). Kaip apie sunkią nepageidaujamą reakciją dažniausiai pranešta apie nuovargį (3,6 %).

Dažniausios praneštos nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių Daurismo vartojusiems pacientams reikėjo mažinti dozę, buvo raumenų spazmai (4,8 %), nuovargis (3,6 %) ir QT intervalo elektrokardiogramoje pailgėjimas (2,4 %). Dažniausiai pranešta nepageidaujama reakcija, dėl kurios Daurismo vartojusiems pacientams reikėjo visiškai nutraukti gydymą, buvo pykinimas (2,4 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

6 lentelėje nurodytos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta vartojant Daurismo. Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal organų sistemų klasę ir dažnio kategoriją. Dažnio kategorijos apibūdinamos taip: labai dažnas ($\geq 1/10$) ir dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$). Kiekvienoje dažnio grupėje visų laipsnių nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

6 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta klinikinių tyrimų metu

Organų sistemų klasė	Sutartinis terminas	Visų laipsnių		
		Dažnis	Visų laipsnių (%)	≥ 3 laipsnio (%)
Infekcijos ir infestacijos	Pneumonija	Labai dažnas	28,5	23,8
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Anemija	Labai dažnas	45,2	41,6
	Karštinė neutropenija	Labai dažnas	35,7	35,7
	Trombocitopenija	Labai dažnas	30,9	30,9
	Neutropenija	Labai dažnas	15,4	11,9
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Sumažėjęs apetitas	Labai dažnas	33,3	3,5
Nervų sistemos sutrikimai	Disgeuzija ^a	Labai dažnas	26,1	0,0
Širdies sutrikimai	Pailgėjęs QT intervalas elektrokardiogramoje ^b	Dažnas	8,3	3,5
Kraujagyslių sutrikimai	Hemoragijos ^c	Labai dažnas	45,2	11,9
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dusulys	Labai dažnas	25,0	7,1
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas	Labai dažnas	35,7	2,3
	Viduriavimas	Labai dažnas	28,5	4,7
	Vidurių užkietėjimas	Labai dažnas	25,0	1,1
	Pilvo skausmas ^d	Labai dažnas	25,0	0,0
	Vėmimas	Labai dažnas	21,4	2,3

Organų sistemų klasė	Sutartinis terminas	Visų laipsnių		
		Dažnis	Visų laipsnių (%)	≥3 laipsnio (%)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas ^e	Labai dažnas	25,0	2,3
	Alopecija	Labai dažnas	10,7	0,0
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Raumenų spazmai ^f	Labai dažnas	30,9	5,9
	Artralgija	Labai dažnas	11,9	0,0
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis	Labai dažnas	30,9	14,2
	Sumažėjusi kūno masė	Labai dažnas	20,2	2,3
Tyrimai	Sumažėjęs kraujo plokštelių skaičius	Labai dažnas	16,6	16,6
	Sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių skaičius	Labai dažnas	15,4	13,0
	Sumažėjęs neutrofilų skaičius	Labai dažnas	13,0	13,0

^{a.} Sąvoka „Disgeuzija“ apima šiuos sutartinius terminus: disgeuzija, ageuzija.

^{b.} Sąvoka „Pailgėjęs QT intervalas elektrokardiogramoje“ apima šiuos sutartinius terminus: pailgėjęs QT intervalas elektrokardiogramoje, skilvelinė tachikardija.

^{c.} Sąvoka „Hemoragijos“ apima šiuos sutartinius terminus: petechijos, epistaksė, kontūzija, hematoma, intrakranijinė hemoragija, purpura, rektalinė hemoragija, analinė hemoragija, dėminė kraujosruva, virškinimo trakto hemoragija, dantenu kraujavimas, hematurija, hemoragija, burnos hemoragija, cerebrinė hemoragija, junginės hemoragija, akies kontūzija, akies hemoragija, skrandžio hemoragija, hematemezė, hemoptizė, hemoroidinė hemoragija, implanto vietos hematoma, injekcijos vietos kraujosruva, retroperitoninė hematoma, subarachnoidinė hemoragija, trombozinė trombocitopeninė purpura.

^{d.} Sąvoka „Pilvo skausmas“ apima šiuos sutartinius terminus: pilvo skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmas, apatinės pilvo dalies skausmas.

^{e.} Sąvoka „Išbėrimas“ apima šiuos sutartinius terminus: eritema, pruritas, išbėrimas, makulinis išbėrimas, makulopapulinis išbėrimas, pruritinis išbėrimas.

^{f.} Sąvoka „Raumenų spazmai“ apima šiuos sutartinius terminus: nevalingi raumenų susitraukimai, raumenų spazmai, raumenų tempimas, muskuloskeletinis skausmas, mialgija.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Raumenų spazmai

1-ajame tyrime raumenų spazmai (visų laipsnių) stebėti 30,9 % pacientų Daurismo su maža citarabino doze grupėje, palyginti su 5,9 % pacientų mažos citarabino dozės grupėje. 3 laipsnio raumenų spazmai stebėti 1,2 % pacientų Daurismo su maža citarabino doze grupėje, palyginti su nė vienu mažos citarabino dozės grupėje.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakciją naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Savitojo priešnuodžio nuo Daurismo nėra. Daurismo perdozavimo valdymas turi apimti simptominių gydymą ir EKG stebėjimą.

Klinikiniuose tyrimuose skirtos iki 640 mg per parą glasdegibo dozės. Pagal pranešimus, dozę mažinti reikėjo dėl šio toksinio poveikio: pykinimo, vėmimo, dehidratacijos, hipotenzijos, nuovargio, svaigulio, hipoksijos, pleuros efuzijos ir periferinės edemos.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplastiniai vaistai, kiti antineoplastiniai vaistai, ATC kodas – L01XJ03

Veikimo mechanizmas

Glasdegibas – tai *Hedgehog* (Hh) signalų transdukcijos kanalo inhibitorius, besirišantis su transmembraniniu baltymu *Smoothed* (SMO) ir taip mažinantis su glioma susijusio onkogeno (GLI) transkripcijos (nurašymo) faktoriaus aktyvumą ir signalų perdavą antriniu kanalu. Signalų perdavos Hh kanalu reikia leukeminių kamieninių ląstelių (LKL) populiacijai palaikyti, todėl glasdegibo rišimasis su SMO ir jo slopinimas sumažina GLI1 koncentraciją ŪML ląstelėse ir ŪML ląstelių gebą inicijuoti leukemiją. Signalų perdava Hh kanalu taip pat susijusi su atsparumu chemoterapijai ir taikinių terapijai. Tiriant ikiklinikinį ŪML modelį, glasdegibas kartu su maža citarabino doze slopino naviko dydžio didėjimą labiau nei vien glasdegibas arba vien maža citarabino dozė. Visgi šio derinio veikimo mechanizmas dar neviseiškai nustatytas.

Širdies elektrofiziologija

Pagal širdies susitraukimų dažnį koreguoto QT (QTc) intervalo pailgėjimas stebėtas pacientus gydant supraterapine >270 mg Daurismo doze. Glasdegibo vartojimo poveikis QTc intervalui vertintas atsitiktinių imčių, vienos dozės, dvigubai koduotu, 4 būdų kryžminiu, placebo ir atviruoju metodu skiriamu moksifloksacinu kontroliuojamu tyrimu su 36 sveikais tiriamaisiais. Esant terapinei koncentracijai plazmoje (pasiektai suvartojus vienkartinę 150 mg dozę), didžiausias pagal placebo ir pradinį vertinimą koreguotas QTc intervalo pokytis siekė 8,03 ms (90 % PI: 5,85; 10,22 ms). Esant maždaug du kartus didesnei už terapinę koncentracijai (supraterapinei, pasiektai suvartojus vienkartinę 300 mg dozę), QTc intervalas pakito 13,43 ms (95 % PI: 11,25; 15,61 ms). Kaip teigiamą kontrolės priemonę skiriant moksifloksaciną (400 mg), vidutinis QTc intervalo pokytis, palyginti su pradiniu vertinimu, siekė 13,87 ms. Nė vienas iš tiriamųjų abiejose grupėse neatitiko ≥ 480 ms absoliutaus QTc intervalo kategorinio kriterijaus ir nė vienam jų QTc intervalas nepailgėjo ≥ 30 ms, palyginti su pradiniu vertinimu. Tyrėjo nuomone, nė viena iš EKG patologijų nelaikytina kliniškai reikšminga ir neregistruotina kaip nepageidaujamas reiškinys (žr. 4.4 skyrių).

Papildomai tirti 70 pacientų, sergančių pažengusiu vėžiu, kuriems po vienkartinės ir kartotinių dozių (nuo 5 mg iki 640 mg vieną kartą per parą) įrašyta po tris EKG, siekiant įvertinti glasdegibo, vartojamo vieno, poveikį QTc intervalui. Remiantis ekspozicijos-atsako analize, apskaičiuotasis vidutinis QTc pokytis, palyginti su pradiniu vertinimu, siekė 5,30 ms (95 % PI: 4,40; 6,24 ms), esant vidutinei stebėtai pusiausvrosios būsenos C_{max} suvartojus rekomenduojamą 100 mg glasdegibo dozę vieną kartą per parą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Daurismo kartu su maža citarabino doze tirtas daugiacentriu, atsitiktinių imčių, atviruoju 2 fazės tyrimu (1-uoju tyrimu), kuriame iš viso dalyvavo 132 pacientai, įskaitant 116 pacientų, sergančių anksčiau negydyta *de novo* arba antrine ŪML, kurie nebuvo tinkami intensyviai chemoterapijai taikyti dėl bent vieno iš šių kriterijų: a) amžiaus ≥ 75 metų; b) sunkios širdies ligos; c) balo pagal Rytų kooperacinės onkologų grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) fizinės būklės vertinimo skalę, kuris lygus 2; arba d) $>1,3$ mg/dl kreatinino koncentracijos serume pradinio vertinimo metu. Pacientai atsitiktinių imčių būdu santykiu 2:1 suskirstyti vartoti Daurismo (100 mg per burną vieną kartą per parą) su maža citarabino doze (20 mg s.c. du kartus per parą skiriama nuo 1-osios iki 10-osios 28 parų ciklo dienos) (n = 78) arba tik mažą citarabino dozę (n = 38) 28 dienų ciklais, kol ima progresuoti liga arba pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis. Pacientai stratifikuoti atliekant skirstymą atsitiktinių imčių būdu pagal rizikos prognozės veiksnį (palanki / vidutiniška / prasta prognozė), atsižvelgiant į citogeninius duomenis.

Pradinio vertinimo demografiniai ir ligos savybių duomenys pateikti 7 lentelėje. Dvi gydymo grupės iš esmės sudarytos taip, kad demografiniai ir ligos savybių duomenys pradinio vertinimo metu būtų panašūs. Abiejose grupėse 40 % ŪML sergančių pacientų nustatyta prasta prognozė pagal citogeninę riziką, o 60 % prognozė pagal citogeninę riziką buvo palanki arba vidutinė.

Veiksmingumas Daurismo su maža citarabino doze grupėje nustatytas pagal bendrojo išgyvenamumo (BI, nustatyto nuo paskyrimo atsitiktinių imčių būdu iki mirties dėl bet kurios priežasties datos) pagerėjimą, palyginti su gydymu vien maža citarabino doze. Po stebėjimo, kurio mediana buvo maždaug 20 mėnesių, 81 % mirčių Daurismo su maža citarabino doze rodiklis ŪML sergantiems pacientams buvo geresnis nei vien tik mažos citarabino dozės grupėje (1 pav.). Veiksmingumo rezultatai pateikti 8 lentelėje.

7 lentelė. ŪML pacientų pradinio vertinimo demografiniai ir ligos savybių duomenys

Demografiniai ir ligos duomenys	Daurismo su maža citarabino doze (N = 78)	Vien tik maža citarabino dozė (N = 38)
Demografiniai duomenys		
Amžius		
Mediana (min., maks.) (metais)	77 (64; 92)	76 (58; 83)
≥75 metai N (%)	48 (62)	23 (61)
Lytis, N (%)		
Vyrai	59 (76)	23 (61)
Moterys	19 (24)	15 (39)
Rasė, N (%)		
Baltaodžiai	75 (96)	38 (100)
Juodaodžiai arba afroamerikiečiai	1 (1)	0 (0)
Azijiečiai	2 (3)	0 (0)
Ligos duomenys		
Ligos anamnezė, N (%)		
<i>De novo</i> ŪML	38 (49)	18 (47)
Antrinė ŪML	40 (51)	20 (53)
Anksčiau vartotas hipometilinis vaistas (decitabinas arba azacitidinas), N (%)	11 (14)	6 (16)
FB pagal ECOG^a, N (%)		
nuo 0 iki 1	36 (46)	20 (53)
2	41 (53)	18 (47)
Citogeninės rizikos įvertis, N (%)		
Palanki / vidutinė	49 (63)	21 (55)
Prasta	29 (37)	17 (45)
Sirgimas sunkia širdies liga pradinio vertinimo metu, N (%)	52 (67)	20 (53)
Pradinio vertinimo metu nustatytas kreatininas serume >1,3 mg/dl, N (%)	15 (19)	5 (13)

Santrumpos: ŪML = ūminė mieloidinė leukemija; FB pagal ECOG = fizinė būklė pagal Rytų kooperacinės onkologų grupės skalę (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*); N = pacientų skaičius.

^a Apie vieno Daurismo ir mažos citarabino dozės grupės paciento FB pagal ECOG pradinį vertinimą nebuvo pranešta.

8 lentelė. 1-ojo tyrimo veiksmingumo gydant ŪML rezultatai

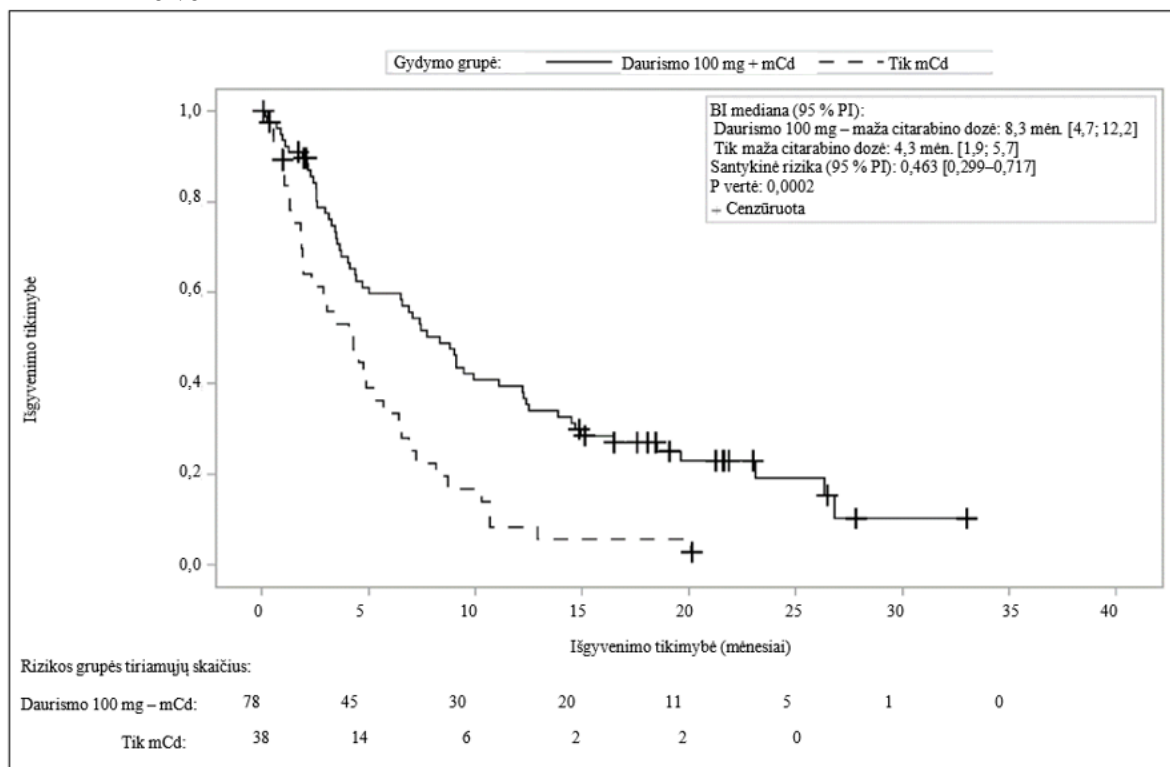
Vertinamosios baigties kriterijus / tyrimo populiacija	Daurismo su maža citarabino doze	Vien tik maža citarabino dozė
Tyrimo ŪML populiacijos BI	N = 78	N = 38
Išgyvenamumo mediana, mėnesiai (95 % PI)	8,3 (4,7; 12,2)	4,3 (1,9; 5,7)
Santykinė rizika (95 % PI) ^a	0,463 (0,299; 0,717)	
p vertė ^b	0,0002	
Tyrimo <i>de novo</i> ŪML populiacijos BI	N = 38	N = 18
Išgyvenamumo mediana, mėnesiai (95 % PI)	6,6 (3,7; 12,4)	4,3 (1,3; 10,7)
Santykinė rizika (95 % PI) ^a	0,670 (0,362; 1,239)	
p vertė ^b	0,0991	
Tyrimo antrinės ŪML populiacijos BI	N = 40	N = 20
Išgyvenamumo mediana, mėnesiai (95 % PI)	9,1 (4,4; 16,5)	4,1 (1,5; 6,4)
Santykinė rizika (95 % PI) ^a	0,287 (0,151; 0,548)	
p vertė ^b	<0,0001	
Palankios / vidutinės prognozės pagal citogeninę riziką grupė	N = 49	N = 21
Išgyvenamumo mediana, mėnesiai (95 % PI)	11,1 (7,1; 14,9)	4,4 (1,8; 8,7)
Santykinė rizika (95 % PI) ^a	0,417 (0,233; 0,744)	
p vertė ^b	0,0011	
Prastos prognozės pagal citogeninę riziką grupė	N = 29	N = 17
Išgyvenamumo mediana, mėnesiai (95 % PI)	4,4 (3,4; 9,1)	3,1 (1,1; 6,4)
Santykinė rizika (95 % PI) ^a	0,528 (0,273; 1,022)	
p vertė ^b	0,0269	

Santrumpos: ŪML = ūminė mieloidinė leukemija; PI = pasikliautinis intervalas; N = pacientų skaičius; BI = bendrasis išgyvenamumas.

^a. Santykinė rizika (Daurismo kartu su maža citarabino doze / vien maža citarabino dozė) pagrįsta Kokso (Cox) proporcinio pavojingumo modeliu, stratifikuotu pagal prognozės sluoksni.

^b. Vienpusio kriterijaus p vertė pagal stratifikuotą logranginį testą, pagrįstą citogenine rizika.

1 pav. Kaplano-Mejerio (Kaplan-Meier) ŪML sergančių pacientų bendrojo išgyvenamumo kreivė



Santrumpos: PI = pasikliautinis intervalas; mCd = maža citarabino dozė; BI = bendrasis išgyvenamumas.

BI pagerėjimas nuosekliai nustatytas visuose iš anksto apibrėžtuose citogeninės rizikos pogrupiuose.

Atsižvelgiant į tyrėjo nurodytą atsaką, aukštesnis visiško atsako (VA) skaitinis rodiklis (apibrėžtas kaip absoliutusis neutrofilų skaičius $\geq 1000/\mu\text{l}$, kraujo plokštelių skaičius $\geq 100\,000/\mu\text{l}$, $<5\%$ blastų kaulų čiulpuose, nereikia perpilti kraujo, nenustatyta ekstramedulinė liga) ŪML pacientams pasiektas Daurismo su maža citarabino doze grupėje (17,9 % [95 % PI: 9,4 %; 26,5 %]), plg. su viena mažos citarabino dozės grupe (2,6 % [95 % PI: 0,0 %; 7,7 %]).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Daurismo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis ŪML gydymo indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Po vienkartinės 100 mg glasdegibo dozės smailinė koncentracija plazmoje susidaro greitai, o T_{\max} mediana siekia 2 valandas. Po kartotinių 100 mg dozių, skiriamų vieną kartą per parą iki pusiausvirosios būsenos susidarymo, glasdegibo T_{\max} mediana svyravo nuo maždaug 1,3 val. iki 1,8 val.

Maisto poveikis

Per burną suvartotų glasdegibo tablečių vidutinis absoliutusis biologinis prieinamumas siekia 77,1 %, palyginti su į veną leidžiamu vaistu. Vartojant glasdegibą su labai riebiu ir kaloringu maistu nustatyta 16 % mažesnė ekspozicija (pagal AUC_{inf}) nei vartojant per naktį nevalgčius. Manoma, kad glasdegibo farmakokinetikai maistas reikšmingo klinikinio poveikio neturi. Glasdegibą galima vartoti su maistu arba be jo.

Vėžiu sergantiems pacientams suvartojus 100 mg glasdegibo dozes vieną kartą per parą, glasdegibo C_{\max} vidurkis (kintamumo koeficientas, %KK) buvo 1 252 ng/ml (44 %), o AUC_{τ} – 17 210 ng•h/ml (54 %).

Pasiskirstymas

In vitro sąlygomis 91 % glasdegibo susiriša su žmogaus plazmos baltymais. Pacientams, sergantiems piktybinėmis kraujotakos ligomis, suvartojus vienkartinę 100 mg glasdegibo dozę akivaizdaus pasiskirstymo tūrio (V_z / F) vidurkis (%KK) buvo 188 (20) l.

Biotransformacija

Pagrindiniai glasdegibo metabolizmo keliai apima N-demetilinimą, gliukuroninimą, oksidaciją ir dehidrinimą. Plazmoje glasdegibo N-desmetilo ir N-gliukuronido metabolitai atitinkamai sudarė 7,9 % ir 7,2 % kraujotakoje esančios radioaktyviai žymėtos medžiagos. Kiti metabolitai plazmoje kartu sudarė <5 % kraujotakoje esančios radioaktyviai žymėtos medžiagos.

In vitro sąveikos tyrimai

CYP izofermentų slopinimas ir sužadinimas in vitro

In vitro tyrimai parodė, kad glasdegibas nėra CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ir CYP3A4/5 inhibitorius esant kliniškai svarbiai koncentracijai. *In vitro* tyrimai parodė, kad glasdegibas nėra CYP1A2, CYP2B6 arba CYP3A4 induktorius esant kliniškai reikšmingai koncentracijai.

UGT slopinimo in vitro tyrimai

In vitro tyrimai parodė, kad glasdegibas nėra uridindifosfato gliukuronoziltransferazės (UGT)1A4, UGT1A6, UGT2B7 ir UGT2B15 inhibitorius esant kliniškai reikšmingai koncentracijai. Gali būti, kad glasdegibas slopina UGT1A1 ir galbūt UGT1A9, tačiau kliniškai svarbios vaistų sąveikos nesitikima.

In vitro tyrimai su organinių anijonų ir katijonų nešiklių inhibitoriais

In vitro tyrimai parodė, kad glasdegibas neslopina organinius anijonus transportuojančio polipeptido (angl. OATP)1B1 ir OATP1B3, organinių anijonų nešiklio (angl. OAT)1 ir OAT3, organinių katijonų nešiklio (angl. OCT)2 esant kliniškai reikšmingai koncentracijai.

Eliminacija

Pacientams suvartojus vienkartinę 100 mg glasdegibo dozę, vidutinė (\pm SN) glasdegibo pusėjimo trukmė plazmoje buvo 17,4 \pm 3,7 val. Geometrinis per burną vartojamos dozės klirensas vidurkis po kartotinių dozių buvo 6,45 l/h. Po vienos 100 mg radioaktyviai žymėtos glasdegibo dozės, suvartotos sveikų tiriamųjų, vidutiniškai 48,9 % radioaktyviai žymėtos medžiagos išsiskyrė su šlapimu, o 41,7 % – su išmatomis. Bendroji vidutinė dozuoto radioaktyvumo masės pusiausvyra ekskretuose siekė 90,6 %. Dažniausiai žmogaus plazmoje rastas komponentas – nepakitęs glasdegibas, sudarantis 69,4 % visų su vaistu susijusių medžiagų. Nepakitusio glasdegibo šlapime rasta 17,2 %, o išmatose – 19,5 % dozės.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Vartojant 5–600 mg dozes vieną kartą per parą, pusiausvirošios būsenos glasdegibo sisteminė ekspozicija (C_{\max} ir AUC_{τ}) didėjo tiesiogiai proporcingai dozei.

Ypatingosios populiacijos

Kepenų funkcijos pažeidimas

Specialaus farmakokinetikos tyrimo duomenys parodė, kad visos glasdegibo dozės ekspozicijos plazmoje vertės (AUC_{inf} ir C_{\max}) tiriamiesiems, kurių kepenų funkcija normali, ir tiriamiesiems, kurių

kepenų funkcija vidutiniškai pažeista (B klasė pagal Čaildą ir Pju (*Child-Pugh*), buvo panašios, o tiriamiesiems, kurių kepenų funkcija stipriai pažeista (C klasė pagal Čaildą ir Pju), AUC_{inf} ir C_{max} geometrinio vidurkio vertės atitinkamai buvo 24 % ir 42 % žemesnės nei normalios kepenų funkcijos grupėje. Tiriamiesiems, kurių pažeidimas vidutinis ir sunkus, nesusirišusio glasdegibo ekspozicija (nesusirišusios medžiagos AUC_{inf}) atitinkamai 18 % ir 16 % didesnė, palyginti su tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija normali. Smailinė nesusirišusio glasdegibo ekspozicija (nesusirišusios medžiagos C_{maks}) buvo 1 % didesnė esant vidutiniškai pažeistai kepenų funkcijai ir 11 % mažesnė esant sunkiai pažeistai kepenų funkcijai, palyginti su tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija normali. Šie pakitimai kliniškai reikšmingais nelaikomi.

Inkstų funkcijos pažeidimas

Skirtojo farmakokinetikos tyrimo su tiriamaisiais, turinčiais įvairių laipsnių inkstų funkcijos pažeidimą, duomenys rodo, kad bendroji glasdegibo ekspozicija (AUC_{inf}) buvo atitinkamai 105 % ir 102 % didesnė tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija pažeista vidutiniškai ($30 \text{ ml/min} \leq aGFG < 60 \text{ ml/min}$) ir sunkiai ($aGFG < 30 \text{ ml/min}$), palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali ($aGFG \geq 90 \text{ ml/min}$). Smailinė glasdegibo ekspozicija (C_{maks}) buvo atitinkamai 37 % ir 20 % didesnė tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija vidutiniškai arba sunkiai pažeista, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali. Šie pakitimai kliniškai reikšmingais nelaikomi.

Senyvi žmonės

97,7 % pacientų, paskirtų vartoti Daurismo su maža citarabino doze ($n = 88$; 1-asis tyrimas), buvo 65 metų arba vyresni, o 60,2 % pacientų – 75 metų arba vyresni. 1-ajame tyrime nedalyvavo pakankamai jaunesnių kaip 65 metų pacientų, kad būtų galima nustatyti nepageidaujamų reakcijų, apie kurias praneša vyresni kaip 65 metų pacientai, skirtumus.

Amžius, rasė, lytis ir kūno masė

Duomenų apie jaunesnius nei 65 metų amžiaus pacientus nepakanka. Populiacijos farmakokinetikos analizės su suaugusiais pacientais ($n = 269$) parodė, kad amžius, lytis, rasė, kūno masė reikšmingo klinikinio poveikio glasdegibo farmakokinetikai neturi.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Pagal radinius, kartotinių iki 26 savaičių laikotarpį šeriamų glasdegibo dozių žiurkėms ir iki 39 savaičių laikotarpį – šunims, pagrindiniai organai taikiniai buvo šie: inkstai (degeneracija / nekrozė) žiurkėms ir šunims; kepenys (nekrozė / uždegimas) tik šunims; o sėklidės (degeneracija), augantys kandžiai (nekrozė / lūžiai), augantys kaulai (dalinis arba visiškas epifizijų užsidarymas) ir periferiniai nervai (aksonų degeneracija) tik žiurkėms. Papildomi pastebėtos klinikinės apraiškos abiem gyvūnų rūšims apėmė alopeciją, kūno masės kritimą ir raumenų tremorus / trūkčiojimą; šis poveikis būdingas SMO inhibitorių klasei. Toks sisteminis toksiškumas iš esmės buvo tiesiogiai proporcingas dozei ir stebėtas, kai ekspozicija siekė maždaug nuo $<0,03$ iki 8 kartų didesnę nei kliniškai svarbi ekspozicija, palyginus ikiklinikinius ir klinikinius duomenis pagal stebėtą nesusirišusios medžiagos AUC vartojant rekomenduojamą klinikinę 100 mg vieną kartą per parą dozę.

Po 16 savaičių atsistatymo laikotarpio visiškai atsistatė toksinis poveikis inkstams (degeneracija / nekrozė), periferiniams nervams (aksonų degeneracija), sėkliniams kanalėliams (sėklidžių degeneracija) ir nestebėta raumenų tremoro / trūkčiojimo klinikinė apraiška, o kepenys atsistatė iš dalies (nekrozė / uždegimas). Alopecija, poveikis kaulams ir dantims ir sėklidžių hipospermatogenezė neatsistatė. Be to, šunims su implantuotu telemeru QTc intervalo pailgėjimas nustatytas, kaip ekspozicija pagal nesusirišusios medžiagos C_{max} buvo maždaug 4 kartus didesnė nei ekspozicija pagal nesusirišusios medžiagos C_{max} vartojant rekomenduojamą klinikinę 100 mg vieną kartą per parą dozę.

Glasdegibas neturėjo mutageninio poveikio atliekant *in vitro* bakterijų grįžtamųjų mutacijų tyrimą (Ames) ir neturėjo klastogeninio poveikio atliekant *in vitro* chromosomų aberacijų tyrimą su žmogaus limfocitais. Glasdegibas neturėjo klastogeninio arba aneugeninio poveikio atliekant bandymą su žiurkių mikrobranduoliais.

Kancerogeniškumo tyrimų su glasdegibu neatlikta.

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų su žiurkėmis poveikio patinų reprodukcijos sistemai radiniai apėmė nepageidaujamus pokyčius sėklidėms, nustatytus skiriant ≥ 50 mg/kg glasdegibo per parą; tai buvo nuo minimalaus iki sunkaus laipsnio hipospermatogenezė, kuriai būdingas dalinis arba visiškas spermatogonijų, spermatocitų ir spermatidžių nebuvimas bei sėklidžių degeneracija.

Hipospermatogenezė neatsistatė, o sėklidžių degeneracija atsistatė. Nustatyta, kad žiurkių patinams stebėtas nepageidaujamas poveikis sėklidėms pasireiškia skiriant 50 mg/kg per parą dozes ir esant sisteminei ekspozicijai, kuri būtų maždaug 8 kartus didesnė nei susidaranti žmonėms, vartojantiems 100 mg vieną kartą per parą dozę (pagal atitinkamoms gyvūnų rūšims nustatytą nesusirišusios medžiagos AUC). Pastebimo nepageidaujamo poveikio neturinčios koncentracijos (angl. NOAEL) (10 mg/kg per parą) saugumo riba yra 0,6; t. y. žemesnė nei kliniškai svarbu.

Toksinio poveikio embriofetaliniam vystymuisi tyrimais, atliktais su žiurkėmis ir triušiais, nustatytas stiprus toksinis glasdegibo poveikis apvaisintiems kiaušinėliams, kurį rodė visiška vaisių rezorbcija ir (arba) išsimetimas bei teratogeninis poveikis esant mažesniems dozės lygiams. Teratogeninis poveikis apėmė kaukolės ir veido formavimosi ydas; ydingą galūnių, letenų / pirštų, liemens ir uodegos susiformavimą; smegenų dilataciją; ydingą akių susiformavimą arba padėtį; deformuotą galvą; mažą liežuvį; gomurio, dantų ir vidaus organų nebuvimą; diafragmos išvaržą; edemą; bendrą arterinį kamieną; širdies defektus; plaučio nebuvimą; trachėjos nebuvimą; šonkaulių bei stuburo anomalijas ir ydingą galūnių griaučių susiformavimą arba darinių nebuvimą (stebimą ilguosiuose kauluose). Sunkių formavimosi ydų nustatyta, kai vaikingos patelės sisteminė ekspozicija buvo mažesnė už susidarantią žmogui, vartojančiam rekomenduojamą 100 mg vieną kartą per parą dozę.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Karboksietilkrakmolo natrio druska
Mikrokristalinė celiuliozė (E460(i))
Kalcio-vandenilio fosfatas (bevandenis) (E341 ii)
Magnio stearatas (E470b)

Plėvelė

Laktozė monohidratas
Hipromeliozė (E464)
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis (E1521)
Triacetinas (E1518)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172) (tik 100 mg tabletės)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aluminio folija sandariai uždengta PVC (polivinilchlorido) lizdinė plokštelė, kurioje yra 10 plėvele dengtų tablečių, arba didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su polipropileniniu uždoriu, kuriame 30 arba 60 plėvele dengtų tablečių.

Daurismo 25 mg plėvele dengtos tabletės

Vienoje dėžutėje yra 60 plėvele dengtų tablečių 6 lizdinėse plokštelėse.
Vienoje dėžutėje yra 60 plėvele dengtų tablečių DTPE buteliuke.

Daurismo 100 mg plėvele dengtos tabletės

Vienoje dėžutėje yra 30 plėvele dengtų tablečių 3 lizdinėse plokštelėse.
Vienoje dėžutėje yra 30 plėvele dengtų tablečių DTPE buteliuke.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Daurismo 25 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/20/1451/001

EU/1/20/1451/002

Daurismo 100 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/20/1451/003

EU/1/20/1451/004

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2020 m. birželio 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informaciją apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Vokietija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje Daurismo yra tiekiamas į rinką, visi pacientai vyrai per vaisto skiriančius gydytojus gautų Paciento Įspėjimo kortelę. Paciento Įspėjimo kortelėje turi būti nurodyti žemiau išvardinti svarbiausi elementai:

- Glasdegibo gali būti spermoje, tai gali sukelti reprodukcinį ir vystymosi toksiškumą
- Turi būti naudojama efektyvi kontracepcija (prezervatyvas, jeigu galima įsigyti, su spermicidu), net jeigu atlikta vazektomija ir ne trumpiau kaip 30 dienų po paskutinės dozės vartojimo, siekiant išvengti galimo poveikio partneriui per vyrų pacientų spermą
- Svarba kuo greičiau informuoti sveikatos priežiūros specialistą apie įtariamą pacientės arba paciento vyro partnerės nėštumą
- Priminimas apie tai, kad vartojant Daurismo ir 30 dienų po paskutinės dozės vartojimo, vyrai negali būti spermos donorais
- Rekomendacija vyrams prieš pradėdant gydymą glasdegibu kreiptis patarimo apie efektyvias

vaisingumo išsaugojimo priemonės

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONINĖ DĖŽUTĖ – 25 MG TABLETĖS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Daurismo 25 mg plėvele dengtos tabletės
glasdegibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra glasdegibo maleato, atitinkančio 25 mg glasdegibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės (daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1451/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Daurismo 25 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKŲ ETIKETĖS – 25 MG TABLETĖS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Daurismo 25 mg plėvele dengtos tabletės
glasdegibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra glasdegibo maleato, atitinkančio 25 mg glasdegibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės (daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1451/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Daurismo 25 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS – 25 MG TABLETĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Daurismo 25 mg tabletės
glasdegibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer Europe MA EEIG (registruotojo logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONINĖ DĖŽUTĖ – 100 MG TABLETĖS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Daurismo 100 mg plėvele dengtos tabletės
glasdegibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra glasdegibo maleato, atitinkančio 100 mg glasdegibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės (daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1451/004

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Daurismo 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ – 100 MG TABLETĖS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Daurismo 100 mg plėvele dengtos tabletės
glasdegibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra glasdegibo maleato, atitinkančio 100 mg glasdegibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės (daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1451/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Daurismo 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS – 100 MG TABLETĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Daurismo 100 mg tabletės
glasdegibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer Europe MA EEIG (registruotojo logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Daurismo 25 mg plėvele dengtos tabletės Daurismo 100 mg plėvele dengtos tabletės glasdegibas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Daurismo ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Daurismo
3. Kaip vartoti Daurismo
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Daurismo
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Daurismo ir kam jis vartojamas

Daurismo – tai vaistas nuo vėžio, kuriame yra veikliosios medžiagos glasdegibo.

Daurismo kartu su kitu vaistu nuo vėžio citarabinu skirtas suaugusiems, sergantiems naujai diagnozuotu kraujo vėžiu, vadinamu ūmine mieloidine leukemija (ŪML), gydyti.

Kaip veikia Daurismo

Sergant ŪML, vėžinės ląstelės, vadinamos kamieninėmis ląstelėmis, nuolat gamina naujas leukemines vėžio ląsteles. Daurismo veikia blokuodamas pagrindinį šių kamieninių ląstelių procesą, vadinamą *Hedgehog* (Hh) signalizavimo kanalu. Taip sumažėja jų geba gaminti naujas vėžines ląsteles. Daurismo blokavus Hh kanalą, vėžinės ląstelės taip pat gali tapti jautresnės vaistui nuo vėžio citarabinui, skirtam ŪML gydyti. Vartojant Daurismo kartu su vaistu citarabinu gali pailgėti laikas, kurį pacientas gali išgyventi, nes sulėtėja vėžio augimas ir galbūt padidėja vėžinių ląstelių žūtis.

Jeigu turite klausimų, kaip Daurismo veikia arba kodėl šio vaisto skyrė Jums, klauskite gydytojo.

2. Kas žinotina prieš vartojant Daurismo

Daurismo vartoti negalima

- jeigu yra alergija glasdegibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Daurismo

- jeigu Jūs galite arba Jūsų partnerė gali pastoti (žr. skyrių „Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas“);
- jeigu esate kada nors patyrę QT intervalo pailgėjimą (tai elektrinio širdies aktyvumo pokytis, galintis sukelti pavojingus širdies ritmo sutrikimus) arba žinote, kad Jums kyla tokio sutrikimo grėsmė;
- jeigu vartojate kitų vaistų, kurie, kaip Jums sakyta, gali pailginti QT intervalą;
- jeigu kraujo tyrimai rodo, kad sutriko elektrolitų (pvz., kalcio, magnio, kalio) pusiausvyra Jūsų organizme;
- jeigu sergate inkstų ligomis;
- jeigu esate patyrę raumenų mėšlungį (spazmus) arba silpnumą.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu vartojant šio vaisto

- skauda raumenis arba vargina nepaaiškinamas raumenų mėšlungis arba silpnumas gydymo Daurismo laikotarpiu. Galbūt gydytojui reikės pakeisti Jūsų vartojamą dozę arba laikinai ar visam laikui nutraukti gydymą.

Vaikams ir paaugliams

Daurismo neskirtas vartoti jaunesniems kaip 18 metų amžiaus pacientams.

Kiti vaistai ir Daurismo

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, net jeigu tie vaistai nereceptiniai arba vaistažolių preparatai. To reikia, nes Daurismo gali keisti tam tikrų vaistų veikimo pobūdį. Be to, kai kurie kiti vaistai gali keisti Daurismo veikimo pobūdį.

Daurismo šalutinio poveikio riziką ypač gali didinti šie vaistai:

- bocepreviras – vaistas, skirtas hepatitui C gydyti;
- kobicistatas, ritonaviras, telapreviras – vaistai, skirti ŽIV infekcijai gydyti;
- itraconazolas, ketokonazolas, vorikonazolas, pozakonazolas – vaistai, skirti grybelinėms infekcijoms gydyti;
- troleandomicinas – vaistas, skirtas bakterinėms infekcijoms gydyti;
- konivaptanas – vaistas, skirtas vandens ir druskų pusiausvyros sutrikimams reguliuoti;
- amjodaronas, dizopiramidas, dofetilidas, ibutilidas, sotalolis, chinidinas – vaistai, skirti širdies sutrikimams gydyti;
- droperidolis, haloperidolis, pimizidas – vaistai, skirti psichikos ligoms gydyti;
- moksifloksacinas – vaistas, skirtas tam tikro tipo bakterinėms infekcijoms gydyti;
- metadonas – vaistas, skirtas skausmui bei priklausomybei nuo opioidų gydyti.

Daurismo veiksmingumą gali sumažinti šie vaistai:

- karbamazepinas, fenitoinas, antiepileptikai – vaistai, skirti priepuoliams arba traukuliams gydyti;
- rifampicinas – vaistas, skirtas tuberkuliozei (TB) gydyti;
- paprastoji jonažolė (*Hypericum perforatum*) – vaistažolių preparatas, skirtas lengvai depresijai ir nerimui gydyti;
- enzalutamidas – vaistas, skirtas priešinės liaukos (prostatos) vėžiui gydyti;
- mitotanas – vaistas, skirtas antinksčių vėžiui gydyti;
- bozentanas – vaistas, skirtas gydyti didelį kraujo spaudimą;
- efavirenzas, etravirinas – vaistai, skirti ŽIV infekcijai gydyti;
- modafinilis – vaistas, vartojamas miego sutrikimams gydyti;
- nafcilinas – vaistas, skirtas tam tikrų rūšių bakterinėms infekcijoms gydyti.

Daurismo vartojimas su maistu ir gėrimais

Negerkite greipfrutų sulčių ir nevalgykite greipfrutų gydymosi Daurismo metu, nes tai gali pakeisti Daurismo koncentraciją Jūsų organizme.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Nėštumas

Draudžiama pastoti Daurismo vartojimo metu ir draudžiama vartoti šį vaistą, jeigu esate nėščia. Daurismo gali sukelti sunkių apsigimimų kūdikiams arba negimusio kūdikio mirtį.

Gydytojas suteiks Jums daugiau informacijos apie Daurismo poveikį negimusiam kūdikiui ir prieš Jums pradėdant vartoti šį vaistą Jums atliks nėštumo testą.

Turite nedelsdami pasakyti gydytojui, jeigu Jūs pastojote arba Jūsų partnerė pastojė, arba įtariate, kad galbūt pastojote, gydymo laikotarpiu arba per 30 dienų po paskutinės Daurismo dozės. Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Moterų ir vyrų kontracepcija

Moterys

Turite visada naudoti veiksmingą nėštumo kontrolės (kontracepcijos) metodą vartodamos Daurismo ir bent 30 dienų po paskutinės Daurismo dozės. Pasitarkite su gydytoju, koks nėštumo kontrolės metodas tinka Jums ir Jūsų partneriui.

Vyrai

Jeigu esate Daurismo vartojantis vyras, vaisto vartojimo laikotarpiu ir bent 30 dienų po paskutinės Daurismo dozės turite visada naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą, įskaitant prezervatyvus (su spermicidais, jeigu yra), net jeigu Jums atlikta vazektomija. Jums negalima būti spermos donoru jokių metu vartojant Daurismo ir bent 30 dienų po paskutinės dozės.

Žindymas

Nežindykite Daurismo vartojimo metu ir vieną savaitę po paskutinės Daurismo dozės. Nežinoma, ar Daurismo išsiskiria į motinos pieną ir kenkia kūdikiui.

Vaisingumas

Daurismo gali neigiamai veikti vyrų ir moterų vaisingumą. Pasitarkite su gydytoju apie vaisingumo išsaugojimą prieš pradėdami vartoti Daurismo.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jeigu vartodami Daurismo jaučiatės pavargę, vargina raumenų mėšlungis, skausmas arba pykinimas (blogavimas), būkite ypač atsargūs vairuodami ir valdydami mechanizmus.

Daurismo sudėtyje yra natrio

Daurismo tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (mažiau kaip 23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Daurismo sudėtyje yra laktozės

Šio vaisto sudėtyje yra laktozės (randamos šviežio arba fermentuoto pieno produktuose).

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Daurismo

Vartokite Daurismo vieną kartą per parą maždaug tuo pačiu metu. Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra viena 100 mg tabletė, vartojama per burną vieną kartą per parą su maistu arba be jo.

Jeigu vartojant Daurismo pasireiškia tam tikras šalutinis poveikis (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“), gydytojas gali sumažinti dozę, laikinai sustabdyti gydymą arba jį visai nutraukti.

Jeigu suvartoję Daurismo vemiame

Jeigu po Daurismo dozės suvartojimo vėmėte, papildomos dozės nevirtokite, tiesiog išgerkite kitą dozę įprastu laiku.

Ką daryti pavartojus per didelę Daurismo dozę?

Jeigu netyčia suvartojote per daug tablečių, nedelsdami pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Jums gali prireikti skubios medicininės pagalbos.

Pamiršus pavartoti Daurismo

Jeigu pamiršote suvartoti tabletę, išgerkite ją iškart, kai prisiminėte, išskyrus atvejus, kai po pagal grafiką numatyto dozės vartojimo laiko praėjo daugiau kaip 10 valandų. Tada pamirštą dozę praleiskite. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Daurismo

Nenustokite vartoti Daurismo, kol nenurodys gydytojas.

Svarbu Daurismo vartoti kasdien tiek laiko, kiek skyrė gydytojas. Jeigu negalite vartoti vaisto taip, kaip skyrė gydytojas, arba manote, kad Jums jo daugiau nereikia, nedelsdami pakalbėkite su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Daurismo gali sukelti sunkių apsigimimų. Nuo šio vaisto taip pat gali mirti negimęs arba ką tik gimęs kūdikis. Draudžiama pastoti vartojant šio vaisto (žr. 2 skyrių „Kas žinotina prieš vartojant Daurismo“).

Kitas Daurismo, vartojamo kartu su citarabinu, šalutinis poveikis:

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Maža hemoglobino koncentracija,
- Kraujavimas,
- karščiavimas (dėl pernelyg mažo baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus),
- pykinimas,
- apetito praradimas,
- raumenų skausmas,
- nuovargio pojūtis,
- viduriavimas,
- kraujo plokštelių (trombocitų) skaičiaus kraujyje sumažėjimas,
- plaučių uždegimas,
- skonio pojūčio pakitimai,
- vidurių užkietėjimas,
- pilvo skausmas,
- išbėrimas,
- dusulys,
- vėmimas,
- kūno masės kritimas,
- baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas,
- tam tikros rūšies baltųjų kraujo kūnelių (neutrofilų) skaičiaus sumažėjimas,
- sąnarių skausmas,
- plaukų slinkimas.

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Širdies elektrinio aktyvumo pokyčiai.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai **naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Daurismo

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „EXP“ ir lizdinės plokštelės folijos arba buteliuko po „Tinka iki/ EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Jeigu pakuotė pažeista arba matosi apgadinimo požymių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Daurismo sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra glasdegibas.
Daurismo 25 mg plėvele dengtos tabletės: kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra glasdegibo maleato, atitinkančio 25 mg glasdegibo.
Daurismo 100 mg plėvele dengtos tabletės: kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra glasdegibo maleato, atitinkančio 100 mg glasdegibo.
- Pagalbinės medžiagos:
Tabletės šerdis: karboksimetilkrakmolo natrio druska; mikrokristalinė celiuliozė; kalcio-vandenilio fosfatas (bevandenis) ir magnio stearatas. Žr. 2 skyrių „Daurismo sudėtyje yra natrio“.
Plėvelė: laktozė monohidratas, hipromeliozė, titano dioksidas, makrogolis, triacetinas, geltonasis geležies oksidas ir raudonasis geležies oksidas (tik 100 mg tabletėse). Žr. 2 skyrių „Daurismo sudėtyje yra laktozės“.

Daurismo išvaizda ir kiekis pakuotėje

Daurismo 25 mg plėvele dengtos tabletės

- Apvalios, geltonos plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „Pfizer“, o kitoje pusėje – „GLS 25“.
- Tiekiamos lizdinėse plokštelėse po 10 tablečių. Kiekvienoje pakuotėje yra 60 tablečių, supakuotų 6 lizdinėse plokštelėse arba viename plastikiniame buteliuke.

Daurismo 100 mg plėvele dengtos tabletės

- Apvalios, šviesiai oranžinės plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „Pfizer“, o kitoje pusėje – „GLS 100“.
- Tiekiamos lizdinėse plokštelėse po 10 tablečių. Kiekvienoje pakuotėje yra 30 tablečių, supakuotų 3 lizdinėse plokštelėse arba viename plastikiniame buteliuke.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel. +356 21344610

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM m. {mėnesio} mėn.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų
gydymą.