

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Daurismo 25 mg филмирани таблетки  
Daurismo 100 mg филмирани таблетки

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

### Daurismo 25 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа гласдегибов малеат, еквивалентен на 25 mg гласдегиб (glasdegib).

#### *Помощно вещество с известно действие*

Всяка филмирана таблетка съдържа 1,3 mg лактоза монохидрат.

### Daurismo 100 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа гласдегибов малеат, еквивалентен на 100 mg гласдегиб (glasdegib).

#### *Помощно вещество с известно действие*

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирана таблетка (таблетка)

### Daurismo 25 mg филмирани таблетки

Кръгли, 7 mm, жълти, филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение „Pfizer“ от едната страна и „GLS 25“ от другата.

### Daurismo 100 mg филмирани таблетки

Кръгли, 11 mm, светлооранжеви, филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение „Pfizer“ от едната страна и „GLS 100“ от другата.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Daurismo в комбинация с ниска доза цитарабин е показан за лечение на новодиагностицирана *de novo* или вторична остра миелоидна левкемия (ОМЛ) при възрастни пациенти, които не са кандидати за стандартна индукционна химиотерапия.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Daurismo трябва да се предписва само от или под наблюдение на лекар с опит в употребата на противоракови лекарствени продукти.

## Дозировка

Препоръчителната доза е 100 mg гласдегиб веднъж дневно в комбинация с ниска доза цитарабин (вж. точка 5.1). Лечението с гласдегиб трябва да продължи, докато пациентът има клинична полза.

### *Приета със закъснение или пропусната доза гласдегиб*

В случай на повръщане на доза, не трябва да се прилага доза, която да я замести; пациентът трябва да изчака момента, когато трябва да се приеме следващата планирана доза. Ако е пропусната доза или не е приета по обичайното време, тогава тя трябва да бъде приета възможно най-скоро, след като пациентът си спомни, освен ако не са изминали повече от 10 часа от планирания прием, в който случай пациентът не трябва да приема пропуснатата доза. Пациентите не трябва да приемат 2 дози по едно и също време, за да компенсират пропуснатата доза.

### *Промени на дозата*

Промени на дозата може да са необходими въз основа на индивидуалната безопасност и поносимост. Ако е необходимо намаляване на дозата, тогава дозата гласдегиб трябва да се намали до 50 mg, която да се приема перорално веднъж дневно.

Указания относно промени на дозата и лечение на конкретни нежелани реакции са предоставени в таблици 1, 2, 3 и 4.

Не са необходими корекции на началната доза на базата на възрастта, расата, пола или телесното тегло на пациента (вж. точка 5.2).

### *Оценка на лабораторните стойности и отклонения в QT интервала преди започване на лечение*

Пълната кръвна картина, електролитите, изследванията на бъбречната и чернодробната функция трябва да се оценяват преди започването на лечението и най-малко веднъж седмично през първия месец (вж. точка 4.4). Преди започване на лечението трябва да са налице резултатите за нивата на серумна креатинин киназа (СК), а след това според клиничната необходимост (напр. при съобщаване на признаци и симптоми, свързани с мускулите; вж. точка 4.4). Преди започване на лечението, приблизително една седмица след започването му и след това веднъж месечно през следващите два месеца трябва да се извършва наблюдение на резултатите при електрокардиограма (ЕКГ), с цел оценка за наличие на удължаване на QT интервала, коригиран спрямо сърдечната честота (QTc) (вж. точка 4.4).

**Таблица 1. Промяна на дозата и лечение на нежелани реакции – удължаване на QT интервала (удължен QT интервал, коригиран спрямо сърдечната честота, при поне 2 отделни електрокардиограми (ЕКГ))**

| Нежелана реакция:<br>удължен QT интервал  | Промяна на дозата и препоръки относно лечението                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Коригиран QT интервал от 480 ms до 500 ms | Определете нивото на електролитите и допълнете според клиничната необходимост.<br><br>Прегледайте и коригирайте съпътстващо прилаганите лекарствени продукти с известен ефект на удължаване на QT интервала (вж. точка 4.5).<br><br>Извършвайте наблюдение на ЕКГ поне веднъж седмично за 2 седмици след нормализиране на удължения QT интервал до по-малко или равно на 480 ms. |
| Коригиран QT интервал, по-голям от 500 ms | Определете нивото на електролитите и допълнете според клиничната необходимост.                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

|                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                    | <p>Прегледайте и коригирайте съпътстващо прилаганите лекарствени продукти с известен ефект на удължаване на QT интервала (вж. точка 4.5).</p> <p>Прекъснете Daurismo.</p> <p>Възобновете приема на Daurismo при намалена доза 50 mg веднъж дневно, когато коригираният QT интервал се върне в рамките на 30 ms от изходното ниво или до по-малък или равен на 480 ms.</p> <p>Извършвайте наблюдение на ЕКГ поне веднъж седмично за 2 седмици след нормализиране на удължения QT интервал.</p> <p>Обмислете повторно повишаване на дозата Daurismo до 100 mg дневно, ако се установи алтернативна етиология за удължаването на QT.</p> |
| Удължаване на коригирания QT интервал и животозастрашаваща аритмия | Преустановете окончателно Daurismo.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

**Таблица 2. Промяна на дозата и лечение на повишения на СК и свързани с мускулите нежелани събития**

| <b>Нежелана реакция:<br/>Степен на тежест на<br/>повишението на СК</b>                                                     | <b>Промяна на дозата и препоръки относно лечението</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Степен 1<br>[повишение на<br>СК > ULN – 2,5 x ULN]                                                                         | <p>Продължете Daurismo при същата доза и наблюдавайте нивата на СК седмично до връщане на изходните нива и след това месечно. Наблюдавайте симптомите, свързани с мускулите за промени до връщане на стойностите на изходното ниво.</p> <p>Проверявайте редовно бъбречната функция (серумен креатинин) и се уверете, че пациентът е адекватно хидратиран.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Степен 2 <b>без</b> бъбречно увреждане<br>(серумен Cr ≤ ULN)<br>[повишение на<br>СК > 2,5 x ULN – 5 x ULN]                 | <p>Прекъснете Daurismo и наблюдавайте нивата на СК веднъж седмично до връщане на изходното ниво.</p> <p>Наблюдавайте симптомите, свързани с мускулите за промени до връщане на стойностите на изходното ниво. При отзвучаване възобновете Daurismo при същото дозово ниво и измервайте СК месечно след това.</p> <p>Проверявайте редовно бъбречната функция (серумен креатинин) и се уверете, че пациентът е адекватно хидратиран.</p> <p>Ако симптомите се появят отново, прекъснете Daurismo до връщане на стойностите на изходното ниво. Възобновете приема на Daurismo при 50 mg дневно и следвайте същите препоръки относно наблюдението. Ако симптомите не отшумяват, обмислете прекратяване на Daurismo.</p> |
| Степен 3 или 4 <b>без</b> бъбречно увреждане<br>(серумен Cr ≤ ULN)<br>[степен 3 (повишение на<br>СК > 5 x ULN – 10 x ULN)] | <p>Прекъснете Daurismo и наблюдавайте нивата на СК веднъж седмично до връщане на изходните нива. Наблюдавайте симптомите, свързани с мускулите за промени до връщане на стойностите на изходното ниво.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

|                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [степен 4 (повишение на СК > 10 x ULN)]                                                                        | <p>Проверявайте редовно бъбречната функция (серумен креатинин) и се уверете, че пациентът е адекватно хидратиран.</p> <p>Ако бъбречната функция <b>не е увредена</b> и СК се върне на изходното ниво, обмислете възобновяване на приема на Daurismo при 50 mg дневно. Нивата на СК трябва да се измерват веднъж седмично за 2 месеца след повторно приложение на Daurismo и веднъж месечно след това.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <p>Степен 2, 3 или 4 <b>при наличие на</b> бъбречно увреждане (серумен Cr &gt; ULN, базирано на CTCAE 4.0)</p> | <p>Ако бъбречната функция <b>е увредена</b>, прекъснете Daurismo и се уверете, че пациентът е адекватно хидратиран и оценете други вторични причини за бъбречно увреждане.</p> <p>Проследявайте нивата на СК и нивата на серумния креатинин седмично до връщане на изходното ниво.</p> <p>Наблюдавайте симптомите, свързани с мускулите за промени до връщане на стойностите на изходното ниво.</p> <p>Ако нивата на СК и серумен креатинин се върнат на изходните нива, обмислете възобновяване на приема на Daurismo при 50 mg дневно и измервайте нивата на СК веднъж седмично за 2 месеца, а след това – веднъж месечно; в противен случай прекратете окончателно лечението.</p> |

Съкращения: СК = креатин киназа; Cr = креатинин; ULN = горна граница на нормата; CTCAE = Общи терминологични критерии за нежелани събития.

**Таблица 3. Промяна на дозата и лечение на нежелани реакции – хематологична токсичност**

| Нежелана реакция:<br>Хематологична токсичност                                                | Промяна на дозата и препоръки относно лечението              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Тромбоцити под $10 \times 10^9/l$ за повече от 42 дни при отсъствие на заболяване            | Преустановете окончателно Daurismo и ниската доза цитарабин. |
| Брой на неутрофилите под $0,5 \times 10^9/l$ за повече от 42 дни при отсъствие на заболяване | Преустановете окончателно Daurismo и ниската доза цитарабин. |

**Таблица 4. Промяна на дозата и лечение на нежелани реакции – нехематологична токсичност**

|                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Нежелана реакция:<br/>Нехематологична<br/>токсичност</b> | <b>Промяна на дозата и препоръки относно лечението</b><br><br>Ако нежеланата реакция се приписва на ниската доза цитарабин, а не на Daurismo, ниската доза цитарабин може да бъде променена, докато прилагането на Daurismo трябва да се продължи.                                                                                                                                                                                                                       |
| Степен 3*                                                   | <p>Прекъснете Daurismo и/или ниската доза цитарабин, докато настъпи подобрение на симптомите до степен <math>\leq 1</math> или се върнат на изходното ниво.</p> <p>Възобновете Daurismo при същото дозово ниво или при намалена доза 50 mg.</p> <p>Възобновете ниската доза цитарабин при същото дозово ниво или при намалена доза 15 mg или 10 mg.</p> <p>При повторна поява на токсичност, прекратете приема на Daurismo и/или ниската доза цитарабин.<sup>†</sup></p> |
| Степен 4*                                                   | <p>Спрете Daurismo до подобряване на симптомите до степен <math>\leq 1</math> или връщане на изходното ниво.</p> <p>При възобновяване на лечението с Daurismo, то трябва да е при доза 50 mg или да се прекрати по преценка на предписващия лекар.</p>                                                                                                                                                                                                                   |

\* Определянето на степените е базирано на СТСАЕ 4.0: степен 1 е лека, степен 2 е умерена, степен 3 е тежка, степен 4 е животозастрашаваща.

† Ако бъде взето решение за окончателно прекратяване на ниската доза цитарабин, Daurismo също трябва да се прекрати, освен ако отделните пациенти не получават клинична полза и понасят лечението с Daurismo.

Съкращения: СТСАЕ = Общи терминологични критерии за нежелани събития.

#### *Промяна на дозата при съпътстваща употреба с умерени СУРЗА4 индуктори*

Съпътстващата употреба на Daurismo и умерени СУРЗА4 индуктори трябва да се избягва. Ако съпътстващата употреба на СУРЗА4 индуктори не може да бъде избегната, дозата Daurismo трябва да се повиши според поносимостта, както е показано в таблица 5. След прекратяване приема на умерения СУРЗА4 индуктор за 7 дни, трябва да се възобнови дозата Daurismo, приемана преди започване на умерения СУРЗА4 индуктор (вж. точка 4.5).

**Таблица 5. Препоръки за промяна на дозата Daurismo при съпътстваща употреба с умерени СУРЗА4 индуктори**

| <b>Настояща доза</b>           | <b>Коригирана доза</b>         |
|--------------------------------|--------------------------------|
| 100 mg перорално веднъж дневно | 200 mg перорално веднъж дневно |
| 50 mg перорално веднъж дневно  | 100 mg перорално веднъж дневно |

#### Специални популации

##### *Чернодробно увреждане*

Не се препоръчват корекции на дозата при пациенти с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

##### *Бъбречно увреждане*

Не се препоръчват корекции на дозата при пациенти с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане. Няма налични данни при пациенти, при които е необходима хемодиализа (вж. точка 5.2).

#### *Старческа възраст ( $\geq 65$ години)*

Не е необходима корекция на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

#### *Педиатрична популация*

Ефикасността и безопасността на Daurismo в педиатричната популация ( $< 18$  години) не са установени. Daurismo не трябва да се използва в педиатричната популация, тъй като няма очаквана значима терапевтична полза спрямо съществуващите лечения при педиатрични пациенти (вж. точка 5.1).

#### Начин на приложение

Daurismo е за перорално приложение. Той може да се приема със или без храна.

Пациентите трябва да се насърчават да приемат дозата приблизително по едно и също време всеки ден.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### **Ембриофетална токсичност**

Въз основа на механизма на действие и находките от проучванията за ембриофетална токсичност, Daurismo може да предизвика ембриофетална смърт или тежки вродени дефекти, когато се прилага при бременни жени. Бременните жени трябва да бъдат информирани относно потенциалния риск за фетуса (вж. точка 4.6).

Daurismo не трябва да се използва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция. Статусът по отношение на бременност трябва да бъде потвърден при жените с детероден потенциал преди започване на лечението с Daurismo. Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани винаги да използват ефективна контрацепция по време на лечение с Daurismo и най-малко 30 дни след последната доза (вж. точка 4.6).

#### *Мъже*

Гласдегиб може да присъства в спермата. Пациентите от мъжки пол, които имат партньорки, трябва да бъдат информирани относно потенциалния риск от експозиция чрез спермата, както и да бъдат съветвани винаги да използват ефективна контрацепция, включително презерватив (със спермицид, ако имат на разположение), дори след вазектомия, за да се избегне експозиция на бременна партньорка или партньорка с детероден потенциал по време на лечение с Daurismo и най-малко 30 дни след последната доза (вж. точка 4.6).

Ако пациентка или партньорка на пациент от мъжки пол забременее или има подозрение, че е бременна по време на лечение с Daurismo или през периода от 30 дни след последната доза, тя трябва незабавно да информира своя медицински специалист (вж. точка 4.6).

Въз основа на неклиничните находки, свързани с безопасността, гласдегиб има потенциала да нарушава репродуктивната функция при мъже. Мъжете трябва да потърсят съвет относно използването на ефективен метод за запазване на фертилитета преди започване на лечение с Daurismo (вж. точка 4.6).

### Удължаване на QT интервала

В рандомизирано проучване (проучване 1) при пациенти с ОМЛ и високорисков миелодиспластичен синдром (МДС), лекувани с Daurismo и ниска доза цитарабин спрямо ниска доза цитарабин самостоятелно, удължаване на QT интервала степен 3/4 се съобщава при 3,5% от пациентите, лекувани с Daurismo и ниска доза цитарабин, в сравнение с 2,4% от пациентите, лекувани с ниска доза цитарабин самостоятелно.

Трябва да се направи оценка на електролитите преди започване на Daurismo – поне веднъж седмично през първия месец и след това веднъж месечно за периода на лечението. Електролитните отклонения трябва да бъдат коригирани.

Трябва да се направи оценка на лекарствените продукти, които се прилагат съпътстващо. Трябва да се обмислят алтернативи на лекарствените продукти с известен ефект на удължаване на QT интервала и/или с потенциал на силен CYP3A4 инхибитор.

Трябва да се извърши проследяване на ЕКГ преди започване на Daurismo, приблизително една седмица след започване и след това веднъж месечно през следващите два месеца с цел оценка за удължаване на QTc. При пациентите с вроден синдром на удължен QT интервал, застойна сърдечна недостатъчност, електролитни отклонения или пациенти, които приемат лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала, се препоръчва по-често наблюдение на ЕКГ. ЕКГ трябва да се направи повторно в случай на наличие на отклонения. Отклоненията трябва да се коригират своевременно и трябва да се обмислят промени на дозата (вж. точка 4.2 и 4.5).

### Проследяване на пълната кръвна картина и чернодробната функция

Пълната кръвна картина и чернодробната функция трябва да се оценяват преди започването на лечението и най-малко веднъж седмично през първия месец. След това чернодробната функция и кръвната картина трябва да се проследяват според клиничната необходимост, но най-малко веднъж месечно. В случай на чернодробна или хематологична токсичност може да са необходими корекции на дозата (вж. точка 4.2).

### Нежелани събития, свързани с мускулите

В проучване 1 мускулни спазми се наблюдават при 22,6% от пациентите, лекувани с Daurismo и ниска доза цитарабин, в сравнение с 4,8% от пациентите, лекувани с ниска доза цитарабин самостоятелно.

Всички пациенти, започващи лечение с Daurismo, трябва да бъдат информирани относно риска от поява на нежелани събития, свързани с мускулите. Трябва да им бъдат дадени указания да съобщават своевременно за всяка необяснима мускулна болка, чувствителност или слабост, появяващи се по време на лечението с Daurismo, или ако симптомите продължават след прекратяване на лечението.

Преди започване на Daurismo трябва да бъдат изследвани нивата на серумната СК, а след това да се изследва според клиничната необходимост (напр. при съобщаване на признаци и симптоми, свързани с мускулите). Когато повишението на СК е във висока степен се препоръчва лечението да е на базата на настоящите стандарти на медицинската практика и при спазване на съответните указания за лечение. Трябва да се спазват препоръките, които се отнасят за промяна на дозата и лечението (вж. точка 4.2).

### Бъбречно увреждане

Пациентите със съществуващо бъбречно увреждане или с наличие на рискови фактори за бъбречна дисфункция трябва да се наблюдават внимателно. Бъбречната функция трябва да се оценява преди започване на лечение и поне веднъж седмично през първия месец от лечението с



Daurismo. Наблюдението на електролитите и бъбречната функция трябва да се извършва веднъж месечно през периода на лечението (вж. точка 4.2).

#### Помощни вещества

##### *Лактозна непоносимост*

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

##### *Съдържание на натрий*

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

##### Ефекти на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на гласдегиб

*In vitro* CYP3A4 е отговорен в най-голяма степен за изчерпването на гласдегиб и допринася за образуването на други второстепенни оксидативни метаболити, CYP2C8 и UGT1A9 играят по-малка роля в метаболизма на гласдегиб.

##### *Вещества, които могат да повишат плазмената концентрация на гласдегиб*

###### CYP3A4 инхибитори

Кетоконазол, силен инхибитор на CYP3A4, приложен в доза 400 mg веднъж дневно в продължение на 7 дни, повишава средната площ под кривата плазмена концентрация/време ( $AUC_{inf}$ ) с ~2,4 пъти, а максималната плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) с 40% при единична перорална доза 200 mg гласдегиб при здрави участници. Трябва да се обръща особено внимание при съпътстващо приложение със силни CYP3A4 инхибитори (напр. боцепревир, кобицистат, кониваптан, интраконазол, кетоконазол, позаконазол, телапревир, тролеандомицин, вориконазол, ритонавир, грейпфрут или сок от грейпфрут), тъй като плазмената концентрация на гласдегиб може да се повиши. Ако е възможно, препоръчва се при съпътстващо приложение да се използва алтернативен лекарствен продукт, който да няма или да има минимален потенциал за инхибиране на CYP3A4 (вж. точка 4.4).

##### Лекарствени продукти, променящи стомашното pH

Едновременното приложение на единична доза гласдегиб 100 mg на гладно с многократно приложение на инхибитор на протонната помпа (PPI), рабепразол, не води до промяна в плазмената експозиция на гласдегиб ( $AUC_{inf}$  съотношение: 100,6%). Съпътстващото приложение на гласдегиб със средства, които намаляват киселинността (включително PPI, антагонисти на  $H_2$ -рецепторите и стомашни антиациди), е разрешено.

##### *Вещества, които могат да понижат плазмената концентрация на гласдегиб*

###### CYP3A4 индуктори

Рифампицин, силен индуктор на CYP3A4, приложен в доза 600 mg веднъж дневно за 11 дни, намалява средната  $AUC_{inf}$  със 70% и  $C_{max}$  с 35% при единична доза 100 mg гласдегиб при здрави участници. Съпътстващата употреба със силни CYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, карбамазепин, ензалутамид, митотан, фенитоин и жълт кантарион) трябва да се избягва, тъй като има вероятност това да понижи плазмените концентрации на гласдегиб.

Симулациите с използване на физиологично базирано фармакокинетично моделиране предполагат, че едновременното приложение на ефавиренц (умерен индуктор на CYP3A4) с гласдегиб понижава  $AUC_{inf}$  на гласдегиб с 55% и  $C_{max}$  с 25%. Съпътстващата употреба на умерени CYP3A4 индуктори (напр. бозентан, ефавиренц, етравирин, модафинил, нафцилин) трябва да се избягва, тъй като те също могат да понижат плазмените концентрации на гласдегиб (вж. точка 4.4). Ако съпътстващата употреба на умерени CYP3A4 индуктори не може да се избегне, дозата Daurismo трябва да се повиши (вж. точка 4.2).

## Ефект на гласдегиб върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

### *Фармакодинамични взаимодействия*

#### Лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала

Гласдегиб може да удължи QT интервала. Поради това трябва да се обмисли внимателно съпътстващата употреба на гласдегиб с други лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала или могат да индуцират *torsades de pointes* (като амиодарон, дизопирамид, дофетилид, ибутилид, соталол, хинидин, дроперидол, халоперидол, метадон, моксифлоксацин, пимозид) (вж. точки 4.2 и 4.4).

### Фармакокинетични взаимодействия

#### *Лекарствени транспортери*

*In vitro* проучванията показват, че гласдегиб при клинично значими концентрации може да има потенциал да инхибира транспорта, медиран от Р-гликопротеина (Р-рр, в стомашно-чревния [СЧ] тракт) и протеина на резистентност на рака на гърдата (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP) - системно и в СЧ тракт. Поради това субстрати на Р-рр (напр. дигоксин) или BCRP с тесен терапевтичен индекс трябва да се използват с повишено внимание в комбинация с гласдегиб.

#### *In vitro* проучвания за инхибиране на транспортери

*In vitro* проучванията показват, че гласдегиб при клинично значими концентрации може да има потенциала да инхибира (МАТЕ)1 и МАТЕ2.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Ако Daurismo се използва при жени с детероден потенциал, те трябва да бъдат посъветвани да избягват забременяване. Статусът по отношение на бременност трябва да бъде потвърден при жените с детероден потенциал преди започване на лечението. Ако пациентката забременее, докато приема Daurismo, при нея трябва да се направи оценка за наличие потенциална опасност за фетуса.

Въз основа на механизма на действие и находките от проучванията на ембриофеталното развитие при животни, Daurismo може да предизвика увреждане на плода, когато се прилага на бременна жена. Жените с детероден потенциал, които получават този лекарствен продукт, трябва винаги да използват ефективна контрацепция по време на лечение с Daurismo и най-малко 30 дни след последната доза. Ако пациентка забременее или има подозрение, че е бременна по време на лечение с Daurismo или през периода от 30 дни след последната доза, тя трябва незабавно да уведоми своя медицински специалист (вж. точка 4.4).

#### *Мъже*

Гласдегиб може да присъства в спермата. Пациентите от мъжки пол не трябва да даряват сперма по време на лечение с Daurismo и най-малко 30 дни след последната доза. Пациентите от мъжки пол, които имат партньорки, трябва да бъдат информирани относно потенциалния риск от експозиция чрез спермата, както и да бъдат съветвани винаги да използват ефективна контрацепция, включително презерватив (със спермицид, ако имат на разположение), дори след вазектомия, за да се избегне експозиция на бременна партньорка или партньорка с детероден потенциал по време на лечение с Daurismo и най-малко 30 дни след последната доза. Пациентите от мъжки пол трябва незабавно да информират своя медицински специалист, ако тяхната партньорка забременее по време на лечението с Daurismo или през периода от 30 дни след последната доза (вж. точка 4.4).

## Бременност

Липсват данни относно употребата на Daurismo при бременни жени. Въз основа на механизма на действие и находките от проучванията за токсичност за ембриофеталното развитие при животни, гласдегиб може да предизвика увреждане на плода, когато се използва при бременна жена (вж. точка 5.3). Daurismo не трябва да се използва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция (вж. точка 4.4).

## Кърмене

Не са провеждани проучвания при хора за оценка на ефекта на гласдегиб върху секрецията на кърма, неговото присъствие в кърмата или неговите ефекти върху кърмачето. Не е известно дали гласдегиб и неговите метаболити се екскретират в кърмата. Поради потенциала за възникване на сериозни нежелани реакции от гласдегиб при кърмачета не се препоръчва кърмене по време на лечението с Daurismo и за поне една седмица след последната доза (вж. точка 5.3).

## Фертилитет

Въз основа на неклиничните находки относно безопасността, гласдегиб има потенциала да уврежда репродуктивната функция при мъже. Мъжете трябва да потърсят съвет относно използването на ефективен метод за запазване на фертилитета преди започване на лечение с Daurismo. Въз основа на механизма на действие, Daurismo може да увреди фертилитета при жени (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Daurismo повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Независимо от това, пациентите, които изпитат умора или други симптоми (напр. мускулни крампи, болка, гадене), повлияващи способността да реагират нормално, докато приемат Daurismo, трябва да бъдат особено внимателни, когато шофират или работят с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Резюме на профила на безопасност

Общият профил на безопасност на Daurismo се основава на данни от клинични проучвания, включително от проучване 1 при 84 пациенти с ОМЛ (N = 75) и високорисков МДС (N = 9). Медианата на експозиция на Daurismo в рамките на набора от данни е 75,5 дни.

Най-често съобщаваните нежелани реакции ( $\geq 20\%$ ) при пациенти, получаващи Daurismo, са анемия (45,2%), кръвоизливи (45,2%), фебрилна неутропения (35,7%), гадене (35,7%), намален апетит (33,3%), умора (30,9%), мускулни спазми (30,9%), тромбоцитопения (30,9%), пирексия (29,7%), диария (28,5%), пневмония (28,5%), дисгеузия (26,1%), периферен оток (26,1%), запек (25%), коремна болка (25%), обрив (25%), диспнея (25%), повръщане (21,4%) и понижаване на телното (20,2%).

Най-често съобщаваните нежелани реакции, водещи до намаляване на дозата при пациенти, получаващи Daurismo, са мускулни спазми (4,7%), умора (3,5%), фебрилна неутропения (3,5%), анемия (2,3%), тромбоцитопения (2,3%) и удължаване на QT на електрокардиограма (2,3%). Най-често съобщаваните нежелани реакции, водещи до окончателно прекратяване на приема при пациенти, получаващи Daurismo, са пневмония (5,9%), фебрилна неутропения (3,5%) и гадене (2,3%).

## Табличен списък на нежеланите реакции

В таблица 6 са представени нежеланите реакции, съобщени при употребата на Daurismo. Нежеланите реакции са изброени по системо-органен клас и категория по честота. Категориите по честота са дефинирани като: много чести ( $\geq 1/10$ ) и чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са изброени в низходящ ред на всички степени на честота.

Таблица 6: Нежелани реакции, съобщени при клинични изпитвания (N=84)

| Системо-органен клас                                            | Предпочитан термин по MedDRA                  | Всички степени |                    |                     |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------|--------------------|---------------------|
|                                                                 |                                               | Честота        | Всички степени (%) | Степен $\geq 3$ (%) |
| Инфекции и инфестации                                           | Пневмония                                     | Много чести    | 28,5               | 23,8                |
|                                                                 | Сепсис                                        | Чести          | 5,9                | 5,9                 |
|                                                                 | Инфекция на уринарния тракт                   | Чести          | 5,9                | 1,1                 |
| Нарушения на кръвта и лимфната система                          | Анемия                                        | Много чести    | 45,2               | 41,6                |
|                                                                 | Фебрилна неутропения                          | Много чести    | 35,7               | 35,7                |
|                                                                 | Тромбоцитопения                               | Много чести    | 30,9               | 30,9                |
|                                                                 | Неутропения                                   | Много чести    | 15,4               | 11,9                |
| Нарушения на метаболизма и храненето                            | Намален апетит                                | Много чести    | 33,3               | 3,5                 |
| Нарушения на нервната система                                   | Дисгеузия <sup>a</sup>                        | Много чести    | 26,1               | 0                   |
| Сърдечни нарушения                                              | Удължен QT на електрокардиограм <sup>aб</sup> | Чести          | 8,3                | 3,5                 |
|                                                                 | Предсърдно мъждене                            | Чести          | 7,1                | 2,3                 |
| Съдови нарушения                                                | Кръвоизливи <sup>b</sup>                      | Много чести    | 45,2               | 11,9                |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения                  | Диспнея                                       | Много чести    | 25                 | 7,1                 |
| Стомашно-чревни нарушения                                       | Гадене                                        | Много чести    | 35,7               | 2,3                 |
|                                                                 | Диария                                        | Много чести    | 28,5               | 4,7                 |
|                                                                 | Запек                                         | Много чести    | 25                 | 1,1                 |
|                                                                 | Коремна болка <sup>г</sup>                    | Много чести    | 25                 | 0                   |
|                                                                 | Повръщане                                     | Много чести    | 21,4               | 2,3                 |
|                                                                 | Стоматит                                      | Чести          | 4,7                | 0                   |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан                          | Обрив <sup>д</sup>                            | Много чести    | 25                 | 2,3                 |
|                                                                 | Алопеция                                      | Много чести    | 10,7               | 0                   |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Мускулни спазми <sup>е</sup>                  | Много чести    | 30,9               | 5,9                 |
|                                                                 | Артралгия                                     | Много чести    | 11,9               | 0                   |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение                | Умора                                         | Много чести    | 30,9               | 14,2                |
|                                                                 | Понижено телло                                | Много чести    | 20,2               | 2,3                 |
|                                                                 | Пирексия                                      | Много чести    | 29,7               | 2,3                 |
|                                                                 | Периферен оток                                | Много чести    | 26,1               | 0                   |

| Системо-органен клас | Предпочитан термин по MedDRA | Всички степени |                    |                |
|----------------------|------------------------------|----------------|--------------------|----------------|
|                      |                              | Честота        | Всички степени (%) | Степен ≥ 3 (%) |
| Изследвания          | Намален брой на тромбоцитите | Много чести    | 16,6               | 16,6           |
|                      | Намален брой на левкоцитите  | Много чести    | 15,4               | 13             |
|                      | Намален брой на неутрофилите | Много чести    | 13                 | 13             |
|                      |                              |                |                    |                |

<sup>a</sup>. Дисгеузия включва следните предпочитани термини: дисгеузия, агеузия.

<sup>b</sup>. Удължаване на QT на електрокардиограма включва следните предпочитани термини: удължаване на QT на електрокардиограма, вентрикуларна тахикардия.

<sup>b</sup>. „Кръвоизливи“ включва следните предпочитани термини: петехии, епистаксис, натъртване, хематом, интракраниален кръвоизлив, пурпура, ректално кървене, кървене от ануса, ехимоза, стомашно-чревен кръвоизлив, кървене от венците, хематурия, кръвоизлив, кървене в устата, церебрален кръвоизлив, конюнктивален кръвоизлив, натъртване около окото, кръвоизлив в окото, стомашен кръвоизлив, хематемезис, хемоптиза, хемороидално кървене, хематом на мястото на импланта, посиняване на мястото на инжектиране, ретроперитонеален хематом, субарахноидален кръвоизлив, тромботична тромбоцитопенична пурпура, кървене от трахеята, кървене от уретрата.

<sup>г</sup>. „Коремна болка“ включва следните предпочитани термини: коремна болка, болка в горната част на корема, болка в долната част на корема.

<sup>д</sup>. „Обрив“ включва следните предпочитани термини: еритема, пруритус, обрив, макулозен обрив, макуло-папулозен обрив, пруритичен обрив.

<sup>е</sup>. „Мускулни спазми“ включва следните предпочитани термини: неволеви мускулни контракции, мускулни спазми, стягане в мускулите, мускулно-скелетна болка, миалгия.

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### *Мускулни спазми*

В проучване 1 мускулни спазми (всички степени) се съобщават при 22,6% от пациентите, лекувани в рамото с Daurismo и ниска доза цитарабин, в сравнение с 4,8% в рамото с ниска доза цитарабин самостоятелно. Степен 3 и 4 мускулни спазми се съобщават при 4,7% от пациентите в рамото с Daurismo и ниска доза цитарабин в сравнение с нито един при пациентите в рамото с ниска доза цитарабин самостоятелно.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## 4.9 Предозиране

Няма специфичен антидот за Daurismo. Лечението на предозиране с Daurismo трябва да се състои от симптоматично лечение и наблюдение на ЕКГ.

Гласдегид е прилаган в клинични проучвания в доза до 640 mg/ден. Съобщаваните, ограничаващи дозата токсичности са гадене, повръщане, дехидратация, хипотония, умора, замаяност, хипоксия, плеврален излив и периферен оток.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, други антинеопластични средства,

### Механизъм на действие

Гласдегиб е инхибитор на пътя на сигнална трансдукция Hedgehog (Hh), той се свързва с определен трансмембранен протеин (Smoothed transmembrane protein, SMO), което води до понижена активност на транскрипционния фактор глиом-свързан онкоген (Glioma-Associated Oncogene, GLI) и низходящите сигнални пътища. Hh сигналният път е необходим за поддържане на популацията на левкемични стволови клетки (leukaemic stem cell, LSC), по този начин свързването на гласдегиб към SMO и инхибирането му намалява нивата на GLI в засегнатите клетки при ОМЛ и левкемичния инициращ потенциал на клетките, засегнати при ОМЛ. Също така се счита, че Hh сигналният път е свързан с резистентността към химиотерапия и таргетно лечение. В предклиничен модел на ОМЛ гласдегиб в комбинация с ниска доза цитарабин инхибира увеличаването на размера на тумора в по-голяма степен, отколкото гласдегиб или ниска доза цитарабин самостоятелно. Механизмът на действие на комбинацията обаче не е напълно установен.

### Електрофизиология на сърцето

Удължаване на QT интервала, коригиран спрямо сърдечната честота (QTc), е наблюдавано при пациенти, лекувани с Daurismo, при супратерапевтична доза > 270 mg. Ефектът на приложението на гласдегиб върху коригирания QT интервал е оценен в рандомизирано, с една доза, двойнослепо, с 4-кратно кръстосване, плацебо-контролирано и контролирано с моксифлоксацин открито проучване при 36 здрави участници. При терапевтични плазмени концентрации (които се постигат със 150 mg единична доза) най-голямата промяна на коригирания QT интервал, спрямо плацебо и изходното ниво, е 8,03 ms (90% CI: 5,85; 10,22 ms). При концентрация приблизително равна на два пъти терапевтичната концентрация (супратерапевтична, постигната с 300 mg единична доза), промяната на QTc е 13,43 ms (95% CI: 11,25; 15,61 ms). Моксифлоксацин (400 mg), използван като положителна контрола, показва средна промяна на QTc от изходното ниво 13,87 ms. Никой от участниците не отговаря на категоричния критерий за абсолютен коригиран QT интервал  $\geq 480$  ms или повишение от изходното ниво на коригирания QT интервал  $\geq 30$  ms след получаване на каквото и да е лечение. Никое от отклоненията в ЕКГ не се счита за клинично значимо или е съобщавано като нежелано събитие от изследователя (вж. точка 4.4).

В допълнение на това серийни, трикратни ЕКГ са направени след приложение на единична доза и многократно прилагане за оценка на ефекта на гласдегиб като самостоятелно средство върху коригирания QT интервал при 70 пациенти с напреднало раково заболяване (от 5 mg до 640 mg веднъж дневно). Въз основа на анализа на експозиция-отговор, изчислената средна промяна от изходното ниво на QTc е 5,30 ms (95% CI: 4,40; 6,24 ms) при наблюдаваната средна  $C_{max}$  в стационарно състояние след приложение на препоръчителната доза 100 mg гласдегиб веднъж дневно.

### Клинична ефикасност и безопасност

Daurismo в комбинация с ниска доза цитарабин е изследван в многоцентрово, рандомизирано, открито проучване фаза 2 (проучване 1) при общо 132 пациенти, което включва 116 пациенти с нелекувана преди това *de novo* или вторична ОМЛ, които не отговарят на изискванията за получаване на интензивна химиотерапия, т.е. отговарят на поне един от следните критерии: а) възраст  $\geq 75$  години, б) тежко сърдечно заболяване, в) функционален статус съгласно Източната кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 2 на изходното ниво, или г) серумен креатинин  $> 1,3$  mg/dl на изходното ниво. Пациентите са рандомизирани 2:1 да получават Daurismo (100 mg перорално веднъж дневно) с ниска доза цитарабин (20 mg s.c. два пъти дневно на дни 1 до 10 от 28-дневния цикъл) (n = 78) или ниска доза цитарабин самостоятелно (n = 38) в 28-дневни цикли до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Пациентите са стратифицирани при рандомизирането по

прогностичен рисков фактор (благоприятен/среден или неблагоприятен) въз основа на цитогенетични изследвания.

Исходните демографски характеристики и характеристики на заболяването са представени в таблица 7. Двете рамена на лечение по принцип са добре балансирани по отношение на изходните демографски характеристики и характеристики на заболяването. В рамките на двете рамена 40% от пациентите с ОМЛ са с неблагоприятна прогноза въз основа на цитогенетичния риск и 60% са с благоприятна/средна прогноза въз основа на цитогенетичния риск.

Ефикасността е установена чрез подобряване на общата преживяемост (OS, дефинирана от датата на рандомизиране до смърт по каквато и да е причина) в рамото с Daurismo и ниска доза цитарабин в сравнение с ниска доза цитарабин самостоятелно. След проследяване с медиана приблизително 20 месеца са наблюдавани 81% смъртни случаи, рамото на Daurismo и ниска доза цитарабин показва превъзходство спрямо ниска доза цитарабин самостоятелно при пациенти с ОМЛ (фигура 1). Резултатите за ефикасност са представени в таблица 8.

**Таблица 7. Исходни демографски характеристики и характеристики на заболяването при пациенти с ОМЛ**

| Демографски характеристики и характеристики на заболяването                            | Daurismo и ниска доза цитарабин (N = 78) | Ниска доза цитарабин самостоятелно (N = 38) |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>Демографски данни</b>                                                               |                                          |                                             |
| <b>Възраст</b><br>Медиана (мин., макс.) (години)<br>≥ 75 години N (%)                  | 77 (64, 92)<br>48 (62)                   | 76 (58, 83)<br>23 (61)                      |
| <b>Пол, N (%)</b><br>Мъже<br>Жени                                                      | 59 (76)<br>19 (24)                       | 23 (61)<br>15 (39)                          |
| <b>Раса, N (%)</b><br>Бели<br>Чернокожи или афро-американци<br>Азиатски произход       | 75 (96)<br>1 (1)<br>2 (3)                | 38 (100)<br>0 (0)<br>0 (0)                  |
| <b>Характеристики на заболяването</b>                                                  |                                          |                                             |
| <b>История на заболяването, N (%)</b><br><i>De novo</i> ОМЛ<br>Вторична ОМЛ            | 38 (49)<br>40 (51)                       | 18 (47)<br>20 (53)                          |
| <b>Предходна употреба на хипометилиращо средство (децитабин или азацитидин), N (%)</b> | 11 (14)                                  | 6 (16)                                      |
| <b>ECOG PS<sup>a</sup>, N (%)</b><br>от 0 до 1<br>2                                    | 36 (46)<br>41 (53)                       | 20 (53)<br>18 (47)                          |
| <b>Цитогенетичен рисков статус, N (%)</b><br>Добър/среден<br>Лош                       | 49 (63)<br>29 (37)                       | 21 (55)<br>17 (45)                          |
| <b>Тежко сърдечно заболяване на изходното ниво, N (%)</b>                              | 52 (67)                                  | 20 (53)                                     |
| <b>Серумен креатинин на изходното ниво &gt; 1,3 mg/dl, N (%)</b>                       | 15 (19)                                  | 5 (13)                                      |

Съкращения: ОМЛ = остра миелоидна левкемия; ECOG PS = функционален статус съгласно Източната кооперативна онкологична група; N = брой пациенти.

<sup>a</sup> ECOG PS на изходното ниво не е съобщено за един пациент в рамото с Daurismo и ниска доза цитарабин.

**Таблица 8. Резултати за безопасност при ОМЛ от проучване 1**

| <b>Крайна точка/проучвана популация</b>                                       | <b>Daurismo и ниска доза цитарабин</b> | <b>Ниска доза цитарабин самостоятелно</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>OS в проучваната популация с ОМЛ</b>                                       | N = 78                                 | N = 38                                    |
| Медиана на преживяемостта, месеци (95% CI)                                    | 8,3 (4,7; 12,2)                        | 4,3 (1,9; 5,7)                            |
| Коефициент на риск (95% CI) <sup>a</sup>                                      | 0,463 (0,299; 0,717)                   |                                           |
| p-стойност <sup>b</sup>                                                       | 0,0002                                 |                                           |
| <b>OS в проучваната популация с <i>de novo</i> ОМЛ</b>                        | N = 38                                 | N = 18                                    |
| Медиана на преживяемостта, месеци (95% CI)                                    | 6,6 (3,7; 12,4)                        | 4,3 (1,3; 10,7)                           |
| Коефициент на риск (95% CI) <sup>a</sup>                                      | 0,670 (0,362; 1,239)                   |                                           |
| p-стойност <sup>b</sup>                                                       | 0,0991                                 |                                           |
| <b>OS в проучваната популация с вторична ОМЛ</b>                              | N = 40                                 | N = 20                                    |
| Медиана на преживяемостта, месеци (95% CI)                                    | 9,1 (4,4; 16,5)                        | 4,1 (1,5; 6,4)                            |
| Коефициент на риск (95% CI) <sup>a</sup>                                      | 0,287 (0,151; 0,548)                   |                                           |
| p-стойност <sup>b</sup>                                                       | < 0,0001                               |                                           |
| <b>Група с благоприятна/средна прогноза въз основа на цитогенетичния риск</b> | N = 49                                 | N = 21                                    |
| Медиана на преживяемостта, месеци (95% CI)                                    | 11,1 (7,1; 14,9)                       | 4,4 (1,8; 8,7)                            |
| Коефициент на риск (95% CI) <sup>a</sup>                                      | 0,417 (0,233; 0,744)                   |                                           |
| p-стойност <sup>b</sup>                                                       | 0,0011                                 |                                           |
| <b>Група с неблагоприятна прогноза въз основа на цитогенетичния риск</b>      | N = 29                                 | N = 17                                    |
| Медиана на преживяемостта, месеци (95% CI)                                    | 4,4 (3,4; 9,1)                         | 3,1 (1,1; 6,4)                            |
| Коефициент на риск (95% CI) <sup>a</sup>                                      | 0,528 (0,273; 1,022)                   |                                           |
| p-стойност <sup>b</sup>                                                       | 0,0269                                 |                                           |

Съкращения: ОМЛ = остра миелоидна левкемия; CI = доверителен интервал; N = брой пациенти;

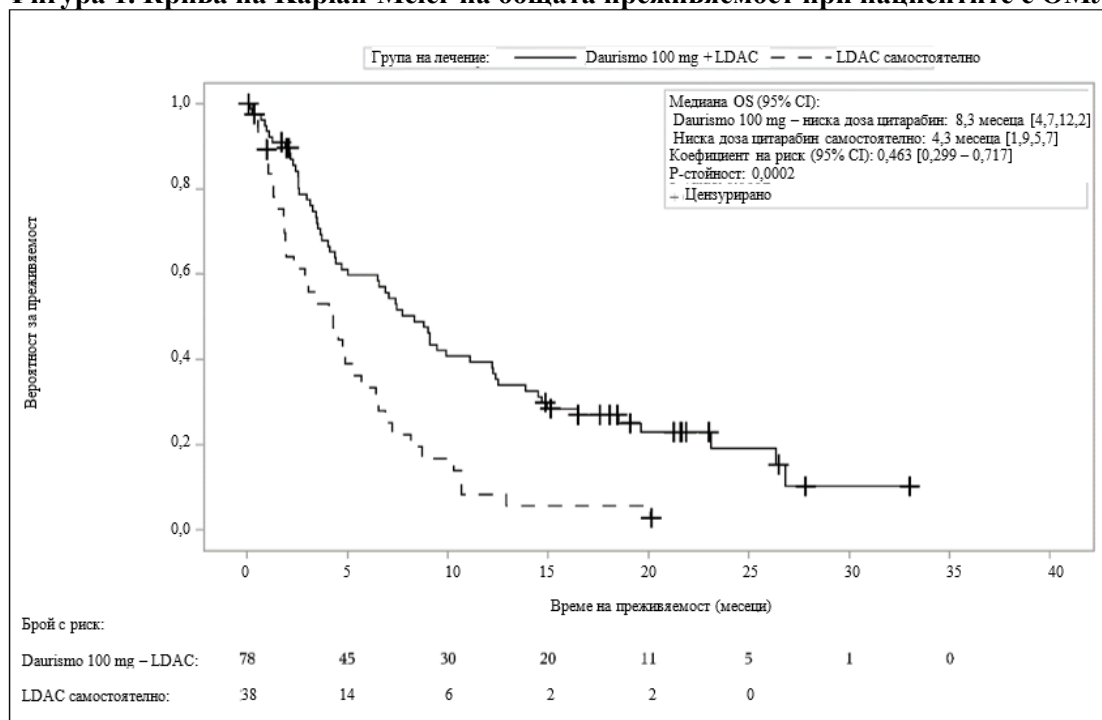
OS = обща преживяемост.

<sup>a</sup>. Коефициент на риска (Daurismo и ниска доза цитарабин/ниска доза цитарабин самостоятелно) въз основа на модела на Cox за пропорционалност на риска, стратифициран по слоя за прогноза.

<sup>b</sup>. 1-странна p-стойност от стратифициран log-rank тест въз основа на цитогенетичния риск.



**Фигура 1. Крива на Kaplan-Meier на общата преживяемост при пациентите с ОМЛ**



Съкращения: CI = доверителен интервал; LDAC = ниска доза цитарабин; OS = обща преживяемост.

Подобрението на OS е последователно в предварително определените подгрупи по цитогенетичен риск.

Въз основа на съобщения от изследователя отговор, числено по-висок показател на пълен отговор (CR) (определен като абсолютен брой на неутрофилите  $\geq 1\,000/\mu\text{l}$ , брой на тромбоцитите  $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ ,  $< 5\%$  костномозъчни бласти, независимост от трансфузия и липса на екстрамедуларно заболяване) е постигната при пациенти с ОМЛ в рамото с Daurismo и ниска доза цитарабин (17,9% [95% CI: 9,4%, 26,5%]) спрямо рамото с ниска доза цитарабин самостоятелно (2,6% [95% CI: 0,0%, 7,7%]).

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от изследванията с Daurismo във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на ОМЛ (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

След единична доза гласдегиб 100 mg, пиковата концентрация в плазмата се достига бързо с медиана на  $T_{\text{max}}$  2 часа. След многократно прилагане на 100 mg веднъж дневно до достигане на стационарно състояние медианата на  $T_{\text{max}}$  на гласдегиб варира от приблизително 1,3 часа до 1,8 часа.

### Ефект на храната

След перорално приложение на таблетки гласдегиб средната абсолютна бионаличност е 77,1% в сравнение с интравенозно приложение. Приложението на гласдегиб с високо калорична храна, богата на мазнини води до 16% по-ниска експозиция ( $AUC_{\text{inf}}$ ) в сравнение с прием след гладуване през нощта. Влиянието на храната върху фармакокинетиката на гласдегиб не се счита за клинично значимо. Гласдегиб може да се приема със или без храна.

След прилагане на гласдегиб 100 mg веднъж дневно средната (коефициент на вариация, %CV)  $C_{\max}$  на гласдегиб е 1 252 ng/ml (44%), а  $AUC_{\tau}$  е 17 210 ng•hr/ml (54%) при пациентите с рак.

### Разпределение

*In vitro* 91% от гласдегиб се свързва с човешките плазмени протеини. Средният (%CV) привиден обем на разпределение ( $V_z/F$ ) е 188 (20) l след единична доза 100 mg гласдегиб при пациенти с хематологични злокачествени заболявания.

### Биотрансформация

Основните метаболитни пътища на гласдегиб се състоят от N-деметиране, глюкурониране, окисление и дехидрогениране. В плазмата метаболитите N-дезметил и N-глюкуронид на гласдегиб представляват съответно 7,9% и 7,2% от циркулиращата радиоактивност. Другите метаболити в плазмата по отделно представляват < 5% от циркулиращата радиоактивност.

### *In vitro* проучвания за взаимодействия

#### *In vitro* инхибиране и индукция на CYP3A4

*In vitro* проучванията показват, че гласдегиб се повлиява от инхибитори и индуктори на CYP3A4. Вижте точка 4.5 за допълнителна информация относно умерените индуктори на CYP3A4. Мощен инхибитор на CYP3A4 повишава средната площ под кривата плазмена концентрация/време ( $AUC_{\text{inf}}$ ) ~2,4 пъти и максималната плазмена концентрация ( $C_{\max}$ ) с 40% след единична перорална доза 200 mg гласдегиб при здрави участници. Мощен индуктор на CYP3A4 понижава средната  $AUC_{\text{inf}}$  със 70% и  $C_{\max}$  с 35% след единична доза 100 mg гласдегиб при здрави участници. Употребата на гласдегиб с мощни индуктори трябва да се избягва; трябва да се обръща особено внимание при съпътстващо приложение на гласдегиб с мощни инхибитори на CYP3A4 (вж. точка 4.5).

### Елиминиране

Средният ( $\pm$  SD) плазмен полуживот на гласдегиб при пациентите е  $17,4 \pm 3,7$  часа след единична доза гласдегиб 100 mg. Средно геометричният перорален клирънс след многократно прилагане е 6,45 l/ч. След перорално приложение на 100 mg радиоизотопно маркирана доза гласдегиб при здрави участници, средно 48,9% и 41,7% от приложената радиоактивна доза е възстановена съответно в урината и изпражненията. Общо средният баланс на масите от приложената радиоактивна доза в екскретите е 90,6%. Непромененият гласдегиб е основният компонент в човешка плазма, представляващ 69,4% от общото, свързано с лекарството количество вещество. Непромененият гласдегиб, възстановен в урината и изпражненията, представлява съответно 17,2% и 19,5% от дозата.

### Линейност/нелинейност

Системната експозиция на гласдегиб в стационарно състояние ( $C_{\max}$  и  $AUC_{\tau}$ ) се повишава пропорционално на дозата в рамките на дозовия диапазон от 5 mg до 600 mg веднъж дневно.

### Специални популации

#### *Чернодробно увреждане*

Данните от специално фармакокинетично изпитване показват, че плазмените експозиции на общия гласдегиб ( $AUC_{\text{inf}}$  и  $C_{\max}$ ) са сходни между участници с нормална чернодробна функция и тези с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh клас B), а средните геометрични стойности на  $AUC_{\text{inf}}$  и  $C_{\max}$  са съответно 24% и 42% по-ниски при участниците с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C) в сравнение с групата с нормална чернодробна функция. Експозицията на несвързан гласдегиб ( $AUC_{\text{inf}}$  в несвързано състояние) е повишена със съответно 18% и 16% при участници с умерено и тежко увреждане в сравнение с участниците с нормална чернодробна функция. Пиковата експозиция на несвързан гласдегиб ( $C_{\max}$  в

несвързано състояние) е повишена с 1% при умерено чернодробно увреждане и понижена с 11% при тежко чернодробно увреждане в сравнение с участниците с нормална чернодробна функция. Тези промени не се считат за клинично значими.

#### *Бъбречно увреждане*

Данните от специално фармакокинетично изпитване при участници с различна степен на увреждане на бъбречната функция показват, че общата експозиция на гласдегиб ( $AUC_{inf}$ ) е повишена със съответно 105% и 102% при умерено ( $30 \text{ ml/min} \leq eGFR < 60 \text{ ml/min}$ ) и тежко ( $eGFR < 30 \text{ ml/min}$ ) бъбречно увреждане в сравнение с участниците с нормална ( $eGFR \geq 90 \text{ ml/min}$ ) бъбречна функция. Пиковата експозиция на гласдегиб ( $C_{max}$ ) е повишена със съответно 37% и 20% при участници с умерено и тежко бъбречно увреждане в сравнение с участниците с нормална бъбречна функция. Тези промени не се считат за клинично значими.

#### *Старческа възраст*

При пациентите, разпределени да получават лечение с Daurismo и ниска доза цитарабин ( $n = 88$ ; проучване 1), 97,7% от пациентите са на възраст 65 години или повече и 60,2% от пациентите са на възраст 75 години или повече. Проучване 1 не включва достатъчен брой пациенти на възраст под 65 години за определяне на разликите по отношение на нежеланите реакции, съобщени от пациенти на възраст над 65 години.

#### *Възраст, раса, пол и телесно тегло*

Налични са ограничени данни при пациенти на възраст под 65 години. Популационните фармакокинетични анализи при възрастни пациенти ( $n = 269$ ) показват, че няма клинично значими ефекти на възрастта, пола, расата, телесното тегло върху фармакокинетиката на гласдегиб.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Находките по отношение на първичния целеви орган след многократно перорално приложение на гласдегиб при плъхове и кучета за период с продължителност съответно до 26 и 39 седмици включват бъбреци (дегенерация/некроза) при плъхове и кучета, черен дроб (некроза/възпаление) само при кучета, и тестиси (дегенерация), растеж на резците (некроза/счупване), растеж на костите (частично до пълно затваряне на епифизата), както и на периферните нерви (аксонна дегенерация) само при плъхове. И при двата вида се съобщава за допълнителни клинични наблюдения на алопеция, загуба на тегло и мускулен тремор/потрепване, известни ефекти на класа SMO инхибитори. Тази системна токсичност по принцип е зависима от дозата и се наблюдават при експозиции, вариращи от приблизително  $< 0,03$  до 8 пъти клинично значимата експозиция въз основа на неклинично и клинично сравнение на наблюдаваната AUC в несвързано състояние при препоръчителната клинична доза 100 mg веднъж дневно.

Пълната обратимост на токсичността по отношение на бъбреците (дегенерация/некроза), периферните нерви (аксонна дегенерация), дегенерацията на семенните каналчета (тестикуларна дегенерация) и клинично наблюдавания мускулен тремор/потрепвания е наблюдавана след период на възстановяване 16 седмици, а частично възстановяване е наблюдавано при черния дроб (некроза/възпаление). При наблюдаваните алопеция, ефектите върху зъбите и костите, както и при тестикуларната хипосперматогенеза не се получава възстановяване. Освен това удължаване на QTc е установено при кучета с извършена телеметрия при експозиции ( $C_{max}$ ) в несвързано състояние приблизително 4 пъти наблюдаваната експозиция в несвързано състояние ( $C_{max}$ ) при препоръчителната клинична доза 100 mg веднъж дневно.

Гласдегиб не е мутагенен *in vitro* при бактериален тест за обратни мутации (Ames) и не е кластогенен при *in vitro* теста за хромозомни аберации в човешки лимфоцити. Гласдегиб не е кластогенен или анеугенен при микронуклеус тест при плъхове.

Не са провеждани проучвания за канцерогенен потенциал при гласдегиб.

В проучванията за токсичност при многократно прилагане при плъхове наблюдаваните находки, касаещи мъжкия репродуктивен тракт включват нежелани промени в тестисите при приложение на гласдегиб в дози  $\geq 50$  mg/kg/ден и се състоят от минимална до тежка хипосперматогенеза, характеризираща се с частична до пълна загуба на сперматогонии, сперматоцити и сперматиди, както и тестикуларна дегенерация. Хипосперматогенезата не отзвучава, но тестикуларната дегенерация отзвучава. Дозата, при която се наблюдават нежеланите реакции, свързани с тестисите при мъжки плъхове, е идентифицирана като 50 mg/kg/ден със съответстваща системна експозиция, която е приблизително 8-кратна на дозите, които се свързват с наблюдаваната експозиция при хора при доза 100 mg веднъж дневно (въз основа на AUC в несвързано състояние при съответните видове). Границата за безопасност за NOAEL (10 mg/kg/ден) е 0,6, следователно по-ниска от клинично значимата.

В проучвания за токсичност за ембриофеталното развитие, проведени при плъхове и зайци, гласдегиб е силно токсичен за концептуса, което е видно от пълната резорбция и/или аборт на фетусите и тератогенните ефекти при по-ниски дозови нива. Тератогенните ефекти включват черепно-лицеви малформации, малформации на крайниците, лапите/пръстите, тялото и опашката, дилатация на мозъка, неправилно позиционирани/оформени очи, глава с неправилна форма, малък език, липсващо небце, зъби и вътрешни органи, диафрагмална херния, оток, персистиращ артериален тункус, сърдечни дефекти, липсващ бял дроб, липсваща трахея, аномалии на ребрата и прешлените, както и структури на скелета на крайниците с малформации или липсващи такива (особено дългите кости). Наблюдавани са тежки малформации на развитието при системни експозиции на майката, по-ниски от съответната експозиция при хора при препоръчителната доза 100 mg веднъж дневно.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Натриев нишестен гликолат  
Микрокристална целулоза (E460(i))  
Калциев водороден фосфат (безводен) (E341(ii))  
Магнезиев стеарат (E470b)

#### Филмово покритие

Лактоза монохидрат  
Хипромелоза (E464)  
Титанов диоксид (E171)  
Макрогол (E1521)  
Триацетин (E1518)  
Железен оксид, жълт (E172)  
Железен оксид, червен (E172) (само за таблетките от 100 mg)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

4 години.

#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистери от поливинилхлорид (PVC), запечатани с алуминиево фолио, съдържащи 10 филмирани таблетки, или бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) с полипропиленова запушалка, съдържаща 30 или 60 филмирани таблетки.

##### Daurismo 25 mg филмирани таблетки

Една опаковка съдържа 60 филмирани таблетки в 6 блистера.

Една опаковка съдържа 60 филмирани таблетки в HDPE бутилка.

##### Daurismo 100 mg филмирани таблетки

Една опаковка съдържа 30 филмирани таблетки в 3 блистера.

Една опаковка съдържа 30 филмирани таблетки в HDPE бутилка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

##### Daurismo 25 mg филмирани таблетки

EU/1/20/1451/001

EU/1/20/1451/002

##### Daurismo 100 mg филмирани таблетки

EU/1/20/1451/003

EU/1/20/1451/004

### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 26 юни 2020 г.

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската Агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Mooswaldallee 1  
79108 Freiburg Im Breisgau  
Германия

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **• План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2. на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
  - винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- ### **• Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Във всяка държава-членка, в която се предлага Daurismo, ПРУ трябва да осигури на всички пациенти от мъжки пол, чрез лекуващите лекари, да получат Сигнална карта за пациента. Сигналната карта за пациента трябва да съдържа следните основни елементи:

- Гласдегиб може да присъства в спермата, което носи потенциален риск от репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.
- Трябва да се използва ефективна контрацепция (презерватив със спермицид, ако има такъв на разположение), дори след вазектомия, най-малко 30 дни след последната доза, поради потенциалния риск от експозиция на партньорката на пациента от мъжки пол на гласдегиб чрез спермата.

- Важността да се информира медицинския специалист, веднага щом има съмнение за бременност на пациентката или на партньорката на пациент от мъжки пол.
- Напомняне да не дарява сперма, докато пациентът приема Daurismo и в продължение на 30 дни след последната доза.
- Препоръка да се потърси съвет относно използването на ефективен метод за запазване на фертилитета при мъже преди започване на лечение с гласдегиб.



**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

#### **A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – 25 MG ТАБЛЕТКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Daurismo 25 mg филмирани таблетки  
гласдегиб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа гласдегибов малеат, еквивалентен на 25 mg гласдегиб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза (за допълнителна информация вижте листовката).

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

60 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/20/1451/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Daurismo 25 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА – 25 MG ТАБЛЕТКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Daurismo 25 mg филмирани таблетки  
гласдегиб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа гласдегибов малеат, еквивалентен на 25 mg гласдегиб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза (за допълнителна информация вижте листовката).

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

60 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/20/1451/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Daurismo 25 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**БЛИСТЕРИ – 25 MG ТАБЛЕТКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Daurismo 25 mg таблетки  
гласдегиб

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pfizer Europe MA EEIG (като лого на притежателя на РУ)

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – 100 MG ТАБЛЕТКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Daurismo 100 mg филмирани таблетки  
гласдегиб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа гласдегибов малеат, еквивалентен на 100 mg гласдегиб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза (за допълнителна информация вижте листовката).

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**



**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/20/1451/004

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Daurismo 100 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА – 100 MG ТАБЛЕТКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Daurismo 100 mg филмирани таблетки  
гласдегиб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа гласдегибов малеат, еквивалентен на 100 mg гласдегиб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза (за допълнителна информация вижте листовката).

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/20/1451/003

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Daurismo 100 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**БЛИСТЕРИ – 100 MG ТАБЛЕТКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Daurismo 100 mg таблетки  
гласдегиб

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pfizer Europe MA EEIG (като лого на притежателя на РУ)

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## **Листовка: информация за пациента**

### **Daurismo 25 mg филмирани таблетки Daurismo 100 mg филмирани таблетки гласдегиб (glasdegib)**

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### **Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Daurismo и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Daurismo
3. Как да приемате Daurismo
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Daurismo
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### **1. Какво представлява Daurismo и за какво се използва**

Daurismo е противораково лекарство, което съдържа активното вещество гласдегиб.

Daurismo се използва с друго противораково лекарство, цитарабин, за лечение на новодиагностицирани възрастни пациенти с раково заболяване на кръвта, наречено остра миелоидна левкемия (ОМЛ).

#### **Как действа Daurismo**

При ОМЛ раковите клетки, наречени стволови клетки, постоянно произвеждат нови левкемични ракови клетки. Daurismo действа, като блокира основен процес в тези ракови клетки, наречен път Hedgehog (Hh). Това намалява способността им да произвеждат нови ракови клетки. Като блокира пътя Hh, Daurismo също може да доведе до по-голяма чувствителност към противораковото лекарство, цитарабин, използвано за лечение на ОМЛ. Комбинирането на Daurismo с лекарството цитарабин може да увеличи вероятната продължителност на живота на пациентите, като намали растежа на рака и вероятно като води до смърт на по-голям брой ракови клетки.

Ако имате някакви въпроси за това как действа Daurismo или защо това лекарство Ви е предписано, попитайте Вашия лекар.

#### **2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Daurismo**

##### **Не приемайте Daurismo**

- ако сте алергични към гласдегиб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (вижте точка 6 „Съдържание на опаковката и допълнителна информация“).

## Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Daurismo

- ако Вие или Вашата партньорка е възможно да забременее (вижте точка 2 „Бременност, кърмене и фертилитет“).
- ако някога сте имали удължаване на QT интервала (промяна в електрическата активност на сърцето, която може да предизвика сериозни нарушения на сърдечния ритъм) или знаете, че има риск да Ви се случи.
- ако приемате други лекарства, за които Ви е казано, че могат да удължават QT интервала (вижте точка 2 „Други лекарства и Daurismo“).
- ако кръвните изследвания показват, че имате отклонения в нивата на електролитите (напр. калций, магнезий, калий).
- ако имате бъбречни проблеми.
- ако някога сте имали мускулни крампи или слабост.

Говорете незабавно с Вашия лекар, докато приемате това лекарство

- ако имате болки в мускулите или необясними мускулни крампи или слабост по време на лечението с Daurismo. Може да е необходимо Вашият лекар да промени дозата Ви или да спре лечението Ви временно или окончателно.

Ще е необходимо да Ви бъдат правени кръвни изследвания за нивата на електролитите, кръвна картина, нивата на креатинин киназа, бъбречна и чернодробна функция, както и електрокардиограми, преди и по време на лечението.

## Деца и юноши

Daurismo не трябва да се използва при пациенти на възраст под 18 години.

## Други лекарства и Daurismo

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва лекарства, отпускани без лекарско предписание и билкови лекарства. Това е така, тъй като Daurismo може да окаже влияние върху действието на някои други лекарства. Някои други лекарства може да окажат влияние върху действието на Daurismo.

По-конкретно лекарствата, изброени по-долу могат да увеличат риска от нежелани реакции при употребата на Daurismo:

- боцепревир – лекарство, използвано за лечение на хепатит С.
- кобицистат, ритонавир, телапревир – лекарства, използвани за лечение на ХИВ инфекция.
- итраконазол, кетоконазол, вориконазол, позаконазол – лекарства, използвани за лечение на гъбични инфекции.
- тролеандомицин – лекарство, използвано за лечение на бактериални инфекции.
- кониваптан – лекарство, използвано за регулиране на дисбаланса на вода и сол.
- амиодарон, дизопирамид, дофетилид, ибутилид, соталол, хинидин – лекарства за лечение на проблеми със сърцето.
- дроперидол, халоперидол, пимозид – лекарства за лечение на психични заболявания.
- моксифлоксацин – лекарство, използвано за лечение на някои бактериални инфекции.
- метадон – лекарство, използвано за лечение на болка и опиатна зависимост.

Лекарствата, изброени по-долу могат да намалят ефективността на Daurismo:

- карбамазепин, фенитоин – лекарства, използвани за лечение на припадъци или гърчове.
- рифампицин – лекарство, което се използва за лечение на туберкулоза (ТБ).
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) – билков продукт, използван за лечение на лека депресия и тревожност.
- ензалутамид – лекарство, използвано за лечение на рак на простатата.
- митотан – лекарство, използвано за лечение на рак на надбъбречните жлези.
- бозентан – лекарство, използвано за лечение на високо кръвно налягане.
- ефавиренц, етравирин – лекарства, използвани за лечение на ХИВ инфекция.

- модафинил – лекарство, използвано за лечение на нарушения на съня.
- нафцилин – лекарство, използвано за лечение на определени видове бактериални инфекции.
- дигоксин – лекарство, използвано за лечение на сърдечни заболявания.

### **Daurismo с храна и напитки**

Не пийте сок от грейпфрут и не яжте грейпфрут, докато сте на лечение с Daurismo, тъй като това може да промени количеството на Daurismo в организма Ви.

### **Бременност, кърмене и фертилитет**

#### Бременност

Не трябва да забременявате, докато приемате Daurismo, и не трябва да го приемате, ако сте бременна. Daurismo може да предизвика тежки вродени дефекти или да доведе до смърт на Вашето бебе преди да се роди.

Вашият лекар ще Ви даде повече информация относно ефектите на Daurismo върху бебето преди раждането му и ще направи тест за бременност, преди да започнете да приемате лекарството.

Трябва незабавно да говорите с Вашия лекар, ако Вие или Вашата партньорка забременее или подозирате, че може да сте бременна по време на лечението и 30 дни след последната доза Daurismo. Ако сте бременна, мислите, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете това лекарство.

#### Контрацепция при жени и мъже

##### *Жени*

Винаги трябва да използвате ефективни мерки против забременяване (контрацепция), докато приемате Daurismo и поне 30 дни след последната доза Daurismo. Говорете с Вашия лекар относно методите за контрацепция, които са подходящи за Вас и Вашия партньор.

##### *Мъже*

Мъжете винаги трябва да използват ефективна контрацепция, включително презервативи (със спермицид, ако разполагат с такива), дори ако Ви е направена вазектомия, докато приемате Daurismo и още поне 30 дни след последната доза Daurismo.

Не трябва да дарявате сперма по което и да време, докато приемате Daurismo и още поне 30 дни след последната доза.

Тази информация е обобщена в картата за пациента, която трябва да Ви бъде предоставена от Вашия лекар при предписването.

#### Кърмене

Не трябва да кърмите, докато приемате Daurismo или през периода от една седмица след последната доза Daurismo. Не е известно дали Daurismo преминава в кърмата и дали може да навреди на Вашето дете.

#### Фертилитет

Daurismo може да окаже влияние върху мъжкия и женския фертилитет. Говорете с Вашия лекар относно начините за запазване на фертилитета, преди да приемете Daurismo.

### **Шофиране и работа с машини**

Ако се чувствате изморени или получите мускулни крампи, болка или гадене, докато сте на лечение с Daurismo, бъдете особено внимателни при шофиране и работа с машини.



**Daurismo съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (по-малко от 23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

**Daurismo съдържа лактоза**

Това лекарство съдържа лактоза (влиза в състава на млякото и млечните продукти).

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете това лекарство.

**3. Как да приемате Daurismo**

Приемайте Daurismo веднъж дневно приблизително по едно и също време всеки ден. Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е една таблетка от 100 mg, приемана през устата веднъж дневно със или без храна.

Вашият лекар може да намали дозата или да спре лечението временно, или окончателно, ако:

- получите определени нежелани реакции, докато приемате Daurismo (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“)
- има отклонения във Вашите кръвни изследвания (вижте точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки“)
- ако приемате лекарства, които повлияват начина, по който действа Daurismo (вижте точка 2 „Други лекарства и Daurismo“)

**Ако повърнете, след като приемете Daurismo**

Ако повърнете, след като приемете дозата Daurismo, не приемайте допълнителна доза, приемете Вашата следваща доза по обичайното време.

**Ако сте приели повече от необходимата доза Daurismo**

Ако случайно приемете твърде много таблетки, незабавно кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Може да се нуждаете от спешна медицинска помощ.

**Ако сте пропуснали да приемете Daurismo**

Ако забравите да приемете таблетка, приемете я веднага, след като си спомните, освен ако не са изминали повече от 10 часа от планираното време за прием, в този случай трябва да пропуснете дозата. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

**Ако сте спрели приема на Daurismo**

Не спирайте приема на Daurismo, освен ако Вашият лекар не Ви е казал да направите това.

Важно е да приемате Daurismo всеки ден, докато Ви е предписано от Вашия лекар. Ако не можете да приемате лекарството, както Ви е предписал Вашият лекар, или мислите, че вече не се нуждаете от него, веднага говорете с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

**4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Daurismo може да предизвика тежки вродени дефекти. Той също така може да доведе до смърт на бебето, преди то да се роди или скоро след раждането. Не трябва да забременявате, докато приемате това лекарство (вижте точка 2, „Какво трябва да знаете, преди да приемете Daurismo“).

Другите нежелани реакции на Daurismo в комбинация с цитарабин включват:

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

- намалена способност за пренасяне на кислород в кръвта (нисък хемоглобин)
- загуба на кръв (кървене)
- по-висока от нормалното телесна температура (треска)
- порив за повръщане (гадене)
- загуба на апетит (анорексия)
- мускулна болка (миалгия)
- умора
- понижаване на броя на тромбоцитите в кръвта (тромбоцитопения)
- кашави или воднисти изпражнения (диария)
- инфекция на белите дробове, която затруднява дишането (пневмония)
- промени във вкуса
- подуване на ръцете и краката
- затруднено изхождане (запек)
- коремна болка
- обрив
- задух (диспнея)
- повръщане
- загуба на тегло
- намаляване на броя на белите кръвни клетки (левкопения)
- намаляване на броя на определен вид бели кръвни клетки (неутрофили) (неутропения)
- ставна болка
- косопад (алопеция)

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- промени в електрическата активност на сърцето (електрокардиограма)
- прекалено бързо, силно или неравномерно биене на сърцето (сърцебиене)
- инфекция на кръвта
- усещане за парене по време на уриниране, честа и спешна нужда от уриниране (това може да са симптоми на инфекция на пикочните пътища)
- възпаление в устата.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Daurismo**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“ и на блистера или бутилката след „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не използвайте това лекарство, ако опаковката е повредена или се вижда, че е отворена.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Daurismo**

- Активно вещество: гласдегиб.  
Daurismo 25 mg филмирани таблетки: всяка филмирана таблетка съдържа гласдегибов малеат, еквивалентен на 25 mg гласдегиб.  
Daurismo 100 mg филмирани таблетки: всяка филмирана таблетка съдържа гласдегибов малеат, еквивалентен на 100 mg гласдегиб.
- Други съставки:  
Ядро на таблетката: натриев нишестен гликолат, микрокристална целулоза, калциев хидроген фосфат, безводен, и магнезиев стеарат. Вижте точка 2 „Daurismo съдържа натрий“.  
Филмово покритие: лактоза монохидрат, хипромелоза, титанов диоксид, макрогол, триацетин, железен оксид, жълт, и железен оксид, червен (само за таблетките 100 mg). Вижте точка 2 „Daurismo съдържа лактоза“.

### **Как изглежда Daurismo и какво съдържа опаковката**

Филмирана таблетка (таблетка).

#### Daurismo 25 mg филмирани таблетки

- Кръгли, жълти, филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение „Pfizer“ от едната страна и „GLS 25“ от другата.
- Предлага се в блистери с 10 таблетки. Всяка опаковка съдържа 60 таблетки в 6 блистера или в една пластмасова бутилка.

#### Daurismo 100 mg филмирани таблетки

- Кръгли, светлооранжеви, филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение „Pfizer“ от едната страна и „GLS 100“ от другата.
- Предлага се в блистери с 10 таблетки. Всяка опаковка съдържа 30 таблетки в 3 блистера или в една пластмасова бутилка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **Притежател на разрешението за употреба**

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

### **Производител**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Mooswaldallee 1  
79108 Freiburg Im Breisgau  
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf.: +45 44 20 11 00

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Lietuva**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel. +356 21344610

**Nederland**

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

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22 817690

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel.: + 371 670 35 775

**Дата на последно преразглеждане на листовката MM /ГГГГ.**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.