

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Daurismo 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Daurismo 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Daurismo 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει μηλεϊνική γκλασδεγκίμπη, ισοδύναμη με 25 mg γκλασδεγκίμπης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 1,3 mg λακτόζης μονοϋδρικής.

Daurismo 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει μηλεϊνική γκλασδεγκίμπη, ισοδύναμη με 100 mg γκλασδεγκίμπης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 5 mg λακτόζης μονοϋδρικής.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Daurismo 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Στρογγυλό, 7 mm, κίτρινου χρώματος επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, με χαραγμένη την ένδειξη «Pfizer» στη μία πλευρά και την ένδειξη «GLS 25» στην άλλη πλευρά.

Daurismo 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Στρογγυλό, 11 mm, ανοικτού πορτοκαλί χρώματος επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, με χαραγμένη την ένδειξη «Pfizer» στη μία πλευρά και την ένδειξη «GLS 100» στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Daurismo ενδείκνυται, σε συνδυασμό με χαμηλή δόση κυταραβίνης, για τη θεραπεία της νεοδιαγνωσθείσας *de novo* ή δευτεροπαθούς οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (ΟΜΛ) σε ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για εντατική χημειοθεραπεία εφόδου.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Daurismo θα πρέπει να συνταγογραφείται από ιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων ή υπό την επίβλεψη αυτού.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 100 mg γκλασδεγκίμπης μία φορά ημερησίως σε συνδυασμό με χαμηλή δόση κυταραβίνης (βλ. παράγραφο 5.1). Η γκλασδεγκίμπη θα πρέπει να συνεχίζεται για όσο διάστημα ο ασθενής έχει κλινικό όφελος.

Καθυστέρηση ή παράλειψη δόσεων γκλασδεγκίμπης

Εάν μια δόση αποβληθεί με έμετο, δεν θα πρέπει να χορηγηθεί δόση αντικατάστασης. Οι ασθενείς θα πρέπει να περιμένουν έως την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Εάν μια δόση παραλειφθεί ή δεν ληφθεί τη συνηθισμένη ώρα, τότε θα πρέπει να ληφθεί μόλις ο ασθενής το θυμηθεί, εκτός εάν έχουν παρέλθει περισσότερες από 10 ώρες από την προγραμματισμένη ώρα λήψης της δόσης, οπότε ο ασθενής δεν θα πρέπει να πάρει τη δόση που παρέλειψε. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να λάβουν ταυτόχρονα 2 δόσεις για να αναπληρώσουν τη δόση που παρέλειψαν.

Τροποποιήσεις δόσης

Ενδέχεται να απαιτηθούν τροποποιήσεις της δόσης, βάσει εξατομικευμένων παραμέτρων ασφάλειας και ανεκτικότητας. Εάν είναι απαραίτητη η μείωση της δόσης, τότε η δόση της γκλασδεγκίμπης θα πρέπει να μειωθεί στα 50 mg από του στόματος μία φορά ημερησίως.

Κατευθυντήριες οδηγίες τροποποίησης της δόσης και διαχείρισης για ειδικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρέχονται στους Πίνακες 1, 2, 3 και 4.

Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης έναρξης με βάση την ηλικία, τη φυλή, το φύλο ή το σωματικό βάρος του ασθενούς (βλ. παράγραφο 5.2).

Αξιολόγηση των εργαστηριακών τιμών και των ανωμαλιών του QT πριν από την έναρξη της θεραπείας
Πριν από την έναρξη της θεραπείας και τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα για τον πρώτο μήνα θα πρέπει να αξιολογούνται οι γενικές εξετάσεις αίματος, οι ηλεκτρολύτες, η νεφρική και η ηπατική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4). Θα πρέπει να ελέγχονται τα επίπεδα της κινάσης κρεατινίνης (creatinine kinase, CK) ορού πριν από την έναρξη της θεραπείας και κατόπιν όποτε ενδείκνυται κλινικά (π.χ. εάν αναφερθούν μυϊκά σημεία και συμπτώματα, βλ. παράγραφο 4.4). Θα πρέπει να παρακολουθούνται τα ηλεκτροκαρδιογραφήματα (ΗΚΓ) πριν από την έναρξη της θεραπείας, περίπου μία εβδομάδα μετά την έναρξη και κατόπιν μία φορά τον μήνα για τους επόμενους δύο μήνες, για την αξιολόγηση της παράτασης του διαστήματος QT, διορθωμένης με βάση την καρδιακή συχνότητα (QTc) (βλ. παράγραφο 4.4).

Πίνακας 1. Τροποποίηση της δόσης και διαχείριση ανεπιθύμητων ενεργειών – Παράταση του διαστήματος QT

(Διόρθωση παράτασης διαστήματος QT, σε τουλάχιστον 2 ξεχωριστά ηλεκτροκαρδιογραφήματα (ΗΚΓ))

Ανεπιθύμητη ενέργεια: Παράταση του QT στο ΗΚΓ διαστήματος QT	Συστάσεις τροποποίησης δόσης και διαχείρισης
Διορθωμένο διάστημα QT άνω των 480 msec έως 500 msec	Αξιολόγηση των επιπέδων των ηλεκτρολυτών και αναπλήρωση όπως ενδείκνυται κλινικά. Έλεγχος και προσαρμογή των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων με γνωστές δράσεις παράτασης του QT (βλ. παράγραφο 4.5). Παρακολούθηση των ΗΚΓ τουλάχιστον κάθε εβδομάδα για 2 εβδομάδες μετά την υποχώρηση της παράτασης του QT σε τιμή χαμηλότερη ή ίση με 480 msec.
Διορθωμένο διάστημα QT άνω των 500 msec	Αξιολόγηση των επιπέδων των ηλεκτρολυτών και αναπλήρωση όπως ενδείκνυται κλινικά.

	Έλεγχος και προσαρμογή των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων με γνωστές δράσεις παράτασης του QT (βλ. παράγραφο 4.5). Προσωρινή διακοπή του Daurismo. Συνέχιση του Daurismo σε μειωμένη δόση 50 mg μία φορά ημερησίως όταν το διορθωμένο διάστημα QT επιστρέψει σε τιμή εντός 30 msec από την αρχική τιμή ή σε τιμή χαμηλότερη ή ίση με 480 msec. Παρακολούθηση των ΗΚΓ τουλάχιστον κάθε εβδομάδα για 2 εβδομάδες μετά την υποχώρηση της παράτασης του QT. Εξετάστε το ενδεχόμενο να αυξήσετε ξανά τη δόση του Daurismo στα 100 mg ημερησίως, εάν μπορεί να αναγνωριστεί κάποια εναλλακτική αιτιολογία για την παράταση του QT.
Παράταση του διορθωμένου διαστήματος QT και απειλητική για τη ζωή αρρυθμία	Οριστική διακοπή του Daurismo.

Πίνακας 2. Τροποποίηση δόσης και διαχείριση συμπτωμάτων για αυξήσεις της CK και ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τους μύες

Ανεπιθύμητη ενέργεια: Βαρύτητα της αύξησης της CK	Συστάσεις τροποποίησης δόσης και διαχείρισης
Βαθμός 1 [Αύξηση CK > ULN - 2,5 x ULN]	Συνέχιση του Daurismo με την ίδια δόση και παρακολούθηση των επιπέδων της CK κάθε εβδομάδα μέχρι την υποχώρηση στην αρχική τιμή και κατόπιν κάθε μήνα. Παρακολούθηση των μυϊκών συμπτωμάτων για αλλαγές μέχρι την υποχώρηση στην αρχική τιμή. Έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας (κρεατινίνη ορού) τακτικά και διασφάλιση επαρκούς ενυδάτωσης του ασθενούς.
Βαθμός 2 χωρίς νεφρική δυσλειτουργία (Cr ορού ≤ ULN) [Αύξηση CK > 2,5 x ULN - 5 x ULN]	Προσωρινή διακοπή του Daurismo και παρακολούθηση των επιπέδων της CK κάθε εβδομάδα μέχρι την υποχώρηση στην αρχική τιμή. Παρακολούθηση των μυϊκών συμπτωμάτων για αλλαγές μέχρι την υποχώρηση στην αρχική τιμή. Μετά την υποχώρηση, συνεχίστε το Daurismo στο ίδιο επίπεδο δόσης και κατόπιν μετράτε τη CK κάθε μήνα. Έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας (κρεατινίνη ορού) τακτικά και διασφάλιση επαρκούς ενυδάτωσης του ασθενούς. Εάν επανεμφανιστούν τα συμπτώματα, διακόψτε προσωρινά το Daurismo μέχρι την υποχώρηση στην αρχική τιμή. Ξεκινήστε ξανά το Daurismo σε δόση 50 mg την ημέρα και ακολουθήστε τις ίδιες συστάσεις παρακολούθησης. Εάν τα συμπτώματα επιμένουν, εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής του Daurismo.
Βαθμός 3 ή 4 χωρίς νεφρική δυσλειτουργία (Cr ορού ≤ ULN) [Βαθμός 3 (αύξηση CK > 5 x ULN - 10 x ULN)]	Προσωρινή διακοπή του Daurismo και παρακολούθηση των επιπέδων της CK κάθε εβδομάδα μέχρι την υποχώρηση στην αρχική τιμή. Παρακολούθηση των μυϊκών συμπτωμάτων για αλλαγές μέχρι την υποχώρηση στην αρχική τιμή. Έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας (κρεατινίνη ορού) τακτικά και διασφάλιση επαρκούς ενυδάτωσης του ασθενούς.

[Βαθμός 4 (αύξηση CK > 10 x ULN)]	Εάν η νεφρική λειτουργία δεν έχει διαταραχθεί και η CK υποχωρήσει στην αρχική τιμή, εξετάστε το ενδεχόμενο συνέχισης του Daurismo σε δόση 50 mg ημερησίως. Τα επίπεδα της CK θα πρέπει να μετρώνται κάθε εβδομάδα για 2 μήνες μετά την επαναχορήγηση του Daurismo και κατόπιν κάθε μήνα.
Βαθμός 2, 3 ή 4 με νεφρική δυσλειτουργία (Cr ορού > ULN κατά CTCAE 4.0)	Εάν η νεφρική λειτουργία έχει διαταραχθεί, διακόψτε προσωρινά το Daurismo και φροντίστε να ενυδατώνεται επαρκώς ο ασθενής και αξιολογήστε άλλες δευτεροπαθείς αιτίες νεφρικής δυσλειτουργίας. Παρακολούθηση των επιπέδων της CK και της κρεατινίνης στον ορό κάθε εβδομάδα μέχρι την υποχώρηση στην αρχική τιμή. Παρακολούθηση των μυϊκών συμπτωμάτων για αλλαγές μέχρι την υποχώρηση στην αρχική τιμή. Εάν τα επίπεδα της CK και της κρεατινίνης στον ορό επιστρέψουν στην αρχική τιμή, εξετάστε το ενδεχόμενο συνέχισης του Daurismo στα 50 mg ημερησίως και παρακολουθείστε τα επίπεδα της CK κάθε εβδομάδα για 2 μήνες και κατόπιν κάθε μήνα. Διαφορετικά, διακόψτε οριστικά τη θεραπεία.

Συντμήσεις: CK= κινάση κρεατίνης, Cr= κρεατίνη, ULN=ανώτατο φυσιολογικό όριο, CTCAE= Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες.

Πίνακας 3. Τροποποίηση της δόσης και διαχείριση ανεπιθύμητων ενεργειών – Αιματολογική τοξικότητα

Ανεπιθύμητη ενέργεια: Αιματολογική τοξικότητα	Συστάσεις τροποποίησης δόσης και διαχείρισης
Αιμοπετάλια κάτω των $10 \times 10^9/l$ για περισσότερες από 42 ημέρες απουσία νόσου	Οριστική διακοπή του Daurismo και της χαμηλής δόσης κυταραβίνης.
Αριθμός Ουδετερόφιλων κάτω των $0,5 \times 10^9/l$ για περισσότερες από 42 ημέρες απουσία νόσου	Οριστική διακοπή του Daurismo και της χαμηλής δόσης κυταραβίνης.

Πίνακας 4. Τροποποίηση της δόσης και διαχείριση ανεπιθύμητων ενεργειών – Μη αιματολογική τοξικότητα

Ανεπιθύμητη ενέργεια: Μη αιματολογική τοξικότητα	Συστάσεις τροποποίησης δόσης και διαχείρισης Εάν η ανεπιθύμητη ενέργεια αποδοθεί στην χαμηλή δόση κυταραβίνης και όχι στο Daurismo, η χαμηλή δόση κυταραβίνης μπορεί να τροποποιηθεί, ενώ η χορήγηση της δόσης του Daurismo θα πρέπει να συνεχιστεί.
Βαθμός 3*	Προσωρινή διακοπή του Daurismo ή/και της χαμηλής δόσης κυταραβίνης μέχρι τη βελτίωση των συμπτωμάτων σε Βαθμού ≤ 1 ή την επιστροφή στην αρχική τιμή. Συνέχιση του Daurismo στο ίδιο επίπεδο δόσης ή σε μειωμένη δόση 50 mg. Συνέχιση της χαμηλής δόσης κυταραβίνης στο ίδιο επίπεδο δόσης ή σε μειωμένη δόση 15 mg ή 10 mg. Εάν επανεμφανιστεί η τοξικότητα, διακόψτε το Daurismo ή/και την χαμηλή δόση κυταραβίνης. [†]
Βαθμός 4*	Προσωρινή διακοπή του Daurismo μέχρι τη βελτίωση των συμπτωμάτων σε Βαθμού ≤ 1 ή την επιστροφή στην αρχική τιμή. Μετά την επάνοδο σε αποδεκτά επίπεδα, συνέχιση του Daurismo σε δόση 50 mg ή διακοπή της θεραπείας, κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού.

* Βαθμολόγηση κατά CTCAE 4.0: Ο Βαθμός 1 είναι ήπιος, ο Βαθμός 2 είναι μέτριος, ο Βαθμός 3 είναι σοβαρός και ο Βαθμός 4 είναι απειλητικός για τη ζωή.

[†] Εάν ληφθεί απόφαση για μόνιμη διακοπή της χαμηλής δόσης κυταραβίνης, το Daurismo θα πρέπει επίσης να διακοπεί, εκτός εάν ο μεμονωμένος ασθενής έχει κλινικό όφελος και ανέχεται τη θεραπεία με Daurismo.

Συντμήσεις: CTCAE=Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενεργειες.

Τροποποίηση δόσης για ταυτόχρονη χρήση με μέτριους επαγωγείς του CYP3A4

Η ταυτόχρονη χρήση Daurismo με μέτριους επαγωγείς του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί η ταυτόχρονη χρήση μέτριων επαγωγέων του CYP3A4, η δόση του Daurismo θα πρέπει να αυξάνεται, εάν είναι ανεκτό, όπως φαίνεται στον Πίνακα 5. Μετά τη διακοπή του μέτριου επαγωγέα του CYP3A4 για 7 ημέρες, θα πρέπει να συνεχιστεί η δόση του Daurismo που λαμβανόταν πριν από την έναρξη του μέτριου επαγωγέα του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).

Πίνακας 5. Συστάσεις τροποποίησης της δόσης για το Daurismo με ταυτόχρονη χρήση μέτριων επαγωγέων του CYP3A4

Τρέχουσα δόση	Προσαρμοσμένη δόση
100 mg από του στόματος μία φορά ημερησίως	200 mg από του στόματος μία φορά ημερησίως
50 mg από του στόματος μία φορά ημερησίως	100 mg από του στόματος μία φορά ημερησίως

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν συνιστώνται τροποποιήσεις της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν συνιστώνται τροποποιήσεις της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς που χρειάζονται αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Daurismo στον παιδιατρικό πληθυσμό (< 18 ετών) δεν έχουν τεκμηριωθεί. Το Daurismo δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται στον παιδιατρικό πληθυσμό, επειδή δεν αναμένεται σημαντικό θεραπευτικό όφελος για τους παιδιατρικούς ασθενείς έναντι των υφιστάμενων θεραπειών (βλ. παράγραφο 5.1).

Τρόπος χορήγησης

Το Daurismo προορίζεται για χρήση από του στόματος. Μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενθαρρύνονται ώστε να λαμβάνουν τη δόση τους περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Εμβρυονική-εμβρυϊκή τοξικότητα

Με βάση τον μηχανισμό δράσης του και τα ευρήματα από μελέτες εμβρυονικής-εμβρυϊκής τοξικότητας κατά την ανάπτυξη σε ζώα, το Daurismo μπορεί να προκαλέσει εμβρυονικό-εμβρυϊκό θάνατο ή σοβαρής μορφής συγγενείς ανωμαλίες κατά τη χορήγηση σε εγκύους. Οι έγκυες θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο (βλ. παράγραφο 4.6).

Το Daurismo δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας, χωρίς την χρήση αντισύλληψης. Η κατάσταση της κύησης γυναικών ασθενών σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να επιβεβαιώνεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με Daurismo. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμβουλευονται να χρησιμοποιούν πάντα αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Daurismo και για τουλάχιστον 30 ημέρες μετά την τελευταία δόση (βλ. παράγραφο 4.6).

Άντρες

Η γκλασδεγκίμπη μπορεί να υπάρχει στο σπέρμα. Οι άντρες ασθενείς με γυναίκες συντρόφους θα πρέπει να συμβουλευονται σχετικά με τον ενδεχόμενο κίνδυνο έκθεσης μέσω του σπέρματος και να χρησιμοποιούν πάντα αποτελεσματική αντισύλληψη, συμπεριλαμβανομένου προφυλακτικού (με σπερματοκτόνο, εάν είναι διαθέσιμο), ακόμη και μετά από εκτομή του σπερματικού πόρου, για την αποτροπή της έκθεσης μιας εγκύου συντρόφου ή μιας συντρόφου σε αναπαραγωγική ηλικία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Daurismo και για τουλάχιστον 30 ημέρες μετά την τελευταία δόση (βλ. παράγραφο 4.6).

Εάν μια γυναίκα ασθενής ή μια σύντροφος άντρα ασθενούς μείνει έγκυος ή υποψιάζεται ότι είναι έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Daurismo ή κατά τη διάρκεια των 30 ημερών μετά την τελευταία δόση, πρέπει να ενημερώσει αμέσως τον επαγγελματία υγείας που την παρακολουθεί (βλ. παράγραφο 4.6).

Με βάση τα ευρήματα από μη κλινικές μελέτες ασφάλειας, η γκλασδεγκίμπη έχει τη δυνατότητα να επηρεάσει τη λειτουργία της αναπαραγωγής στους άντρες. Οι άντρες θα πρέπει να ζητούν συμβουλή σχετικά με την αποτελεσματική διατήρηση της γονιμότητας πριν από την έναρξη της θεραπείας με Daurismo (βλ. παράγραφο 4.6).

Παράταση του διαστήματος QT

Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη (Μελέτη 1) ασθενών με ΟΜΛ και ΜΔΣ (μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο) υψηλού κινδύνου που έλαβαν θεραπεία με Daurismo μαζί με χαμηλή δόση κυταραβίνης

έναντι μόνο χαμηλή δόση κυταραβίνη, αναφέρθηκε ΗΚΓ με παρατεταμένο διάστημα QT βαθμού 3/4 στο 3,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Daurismo με χαμηλή δόση κυταραβίνης συγκριτικά με το 2,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με χαμηλή δόση κυταραβίνης μόνο.

Θα πρέπει να αξιολογούνται οι ηλεκτρολύτες πριν από την έναρξη του Daurismo τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα για τον πρώτο μήνα και κατόπιν μία φορά τον μήνα για όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Οι ανωμαλίες στις τιμές των ηλεκτρολυτών θα πρέπει να διορθώνονται.

Τα συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να αξιολογούνται. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης εναλλακτικών σκευασμάτων για φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν γνωστές δράσεις παράτασης του QT ή/και ισχυρό δυναμικό αναστολής του CYP3A4.

Θα πρέπει να παρακολουθούνται τα ΗΚΓ πριν από την έναρξη του Daurismo, περίπου μία εβδομάδα μετά την έναρξη και κατόπιν μία φορά τον μήνα για τους επόμενους δύο μήνες, για την αξιολόγηση της παράτασης του QTc. Σε ασθενείς με συγγενές σύνδρομο μακρού διαστήματος QT, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ηλεκτρολυτικές ανωμαλίες ή σε όσους λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα με γνωστές δράσεις παράτασης του QT, συνιστάται πιο συχνή παρακολούθηση με ΗΚΓ. Το ΗΚΓ θα πρέπει να επαναλαμβάνεται εάν δεν είναι φυσιολογικό. Οι ανωμαλίες θα πρέπει να αντιμετωπίζονται έγκαιρα και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο τροποποιήσεων της δόσης (βλ. παράγραφους 4.2 και 4.5).

Παρακολούθηση μετρήσεων κυττάρων αίματος και ηπατικής λειτουργίας

Πριν από την έναρξη της θεραπείας και τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα για τον πρώτο μήνα θα πρέπει να αξιολογούνται οι γενικές εξετάσεις αίματος και η ηπατική λειτουργία. Στη συνέχεια, θα πρέπει να παρακολουθούνται η ηπατική λειτουργία και οι μετρήσεις κυττάρων αίματος όπως ενδείκνυται κλινικά, αλλά τουλάχιστον σε μηνιαία βάση. Σε περίπτωση ηπατοτοξικότητας ή αιματολογικής τοξικότητας, ενδέχεται να χρειαστούν τροποποιήσεις της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τους μύες

Στη Μελέτη 1, παρατηρήθηκαν μυϊκοί σπασμοί στο 22,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Daurismo μαζί με χαμηλή δόση κυταραβίνης συγκριτικά με το 4,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με χαμηλή δόση κυταραβίνης μόνο.

Όλοι οι ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία με Daurismo πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τους μύες. Πρέπει να λάβουν οδηγίες να αναφέρουν εγκαίρως τυχόν ανεξήγητο μυϊκό πόνο, ευαισθησία ή αδυναμία που παρουσιάζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Daurismo ή εάν τα συμπτώματα εμμένουν μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Θα πρέπει να λαμβάνονται τα επίπεδα της CK ορού πριν από την έναρξη του Daurismo και όποτε ενδείκνυται κλινικά από αυτό το σημείο και έπειτα (π.χ. εάν αναφερθούν μυϊκά σημεία και συμπτώματα). Συνιστάται η αντιμετώπιση της μεγάλου βαθμού αύξησης της CK με βάση τα τρέχοντα πρότυπα της ιατρικής πρακτικής και η συμμόρφωση με τις αντίστοιχες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας. Θα πρέπει να ακολουθούνται οι συστάσεις τροποποίησης της δόσης ή διαχείρισης (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία ή παράγοντες κινδύνου για νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Θα πρέπει να αξιολογείται η νεφρική λειτουργία πριν από την έναρξη της θεραπείας και τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα για τον πρώτο μήνα της θεραπείας με Daurismo. Θα πρέπει να παρακολουθούνται οι ηλεκτρολύτες και η νεφρική λειτουργία μία φορά τον μήνα για όλη τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Έκδοχα

Δυσανεξία στη λακτόζη

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας σε γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της γκλασεδεγκίμπης

In vitro, το CYP3A4 είναι υπεύθυνο για την πλειονότητα της μείωσης γκλασεδεγκίμπης και συνέβαλλε στον σχηματισμό άλλων ελάσσονων οξειδωτικών μεταβολιτών, ενώ το CYP2C8 και το UGT1A9 διαδραματίζουν ελάσσονα ρόλο στον μεταβολισμό της γκλασεδεγκίμπης.

Ουσίες που μπορεί να αυξάνουν τη συγκέντρωση της γκλασεδεγκίμπης στο πλάσμα

Αναστολείς του CYP3A4

Η κετοконаζόλη, ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4, σε δόση 400 mg μία φορά ημερησίως για 7 ημέρες, αύξησε το μέσο εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (AUC_{inf}) κατά ~2,4 φορές και τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) κατά 40% μετά από μία δόση 200 mg γκλασεδεγκίμπης από του στόματος σε υγιείς συμμετέχοντες. Συνίσταται προσοχή κατά τη χορήγηση ταυτόχρονα με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. μποςεπρεβίρη, κομπισιστάτη, κονιβαπτάνη, ιτρακοναζόλη, κετοконаζόλη, ποσακοναζόλη, τελαπρεβίρη, τρολεανδομυκίνη, βορικοναζόλη, ριτοναβίρη, γκρέιπφρουτ ή χυμό γκρέιπφρουτ), καθώς μπορεί να παρουσιαστεί αύξηση της συγκέντρωσης της γκλασεδεγκίμπης στο πλάσμα. Εάν είναι δυνατό, συνιστάται ένα εναλλακτικό συγχρηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν με καμία ή ελάχιστη πιθανότητα αναστολής του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν αλλαγή του γαστρικού pH

Η συγχορήγηση μίας δόσης 100 mg γκλασεδεγκίμπης σε συνθήκες νηστείας με πολλαπλές δόσεις του αναστολέα αντλίας πρωτονίων (PPI), ραμπεπραζόλη, δεν προκάλεσε καμία αλλαγή της έκθεσης στην γκλασεδεγκίμπη στο πλάσμα (αναλογία AUC_{inf} : 100,6%). Επιτρέπεται η συγχορήγηση γκλασεδεγκίμπης με παράγοντες μείωσης των οξέων (συμπεριλαμβανομένων PPIs, ανταγωνιστών των υποδοχέων H_2 και αντιόξινων με τοπική δράση).

Ουσίες που μπορεί να μειώνουν τη συγκέντρωση της γκλασεδεγκίμπης στο πλάσμα

Επαγωγείς CYP3A4

Η ριφαμπικίνη, ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4, χορηγούμενη σε δόση 600 mg μία φορά ημερησίως για 11 ημέρες, μείωσε τη μέση AUC_{inf} κατά 70% και τη C_{max} κατά 35% μίας μεμονωμένης δόσης 100 mg γκλασεδεγκίμπης σε υγιείς συμμετέχοντες. Η ταυτόχρονη χρήση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, ενζαλουταμίδη, μιτοτάνη, φαινυτοΐνη και βαλσαμόχορτο) θα πρέπει να αποφεύγεται, γιατί αυτό είναι πιθανό να μειώσει τις συγκεντρώσεις της γκλασεδεγκίμπης στο πλάσμα.

Οι προσομοιώσεις με χρήση φυσιολογικών φαρμακοκινητικών μοντέλων υποδήλωσαν ότι η συγχορήγηση εφαιβιρένζης (ενός μέτριου επαγωγέα του CYP3A4) μαζί με γκλασεδεγκίμπη μείωσε την AUC_{inf} της γκλασεδεγκίμπης κατά 55% και τη C_{max} κατά 25%. Η ταυτόχρονη χρήση μέτριων επαγωγέων του CYP3A4 (π.χ. βοσεντάνη, εφαιβιρένζη, ετραβιρίνη, μονταφιλίνη, ναφκιλλίνη) θα πρέπει να αποφεύγεται, καθώς μπορεί επίσης να μειώνει τις συγκεντρώσεις της γκλασεδεγκίμπης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί η ταυτόχρονη χρήση μέτριων επαγωγέων του CYP3A4, η δόση του Daurismo θα πρέπει να αυξηθεί (βλ. παράγραφο 4.2).

Επίδραση της γκλασδεγκίμπης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT

Η γκλασδεγκίμπη μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT. Κατά συνέπεια, η ταυτόχρονη χρήση της γκλασδεγκίμπης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT ή προκαλούν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsades de Pointes) (όπως αμιωδαρόνη, δισοπυραμίδη, δοφετιλίδη, ιβουτιλίδη, σοταλόλη, κινιδίνη, δροπεριδόλη, αλοπεριδόλη, μεθαδόνη, μοξιφλοξασίνη, πιμοζίδη) θα πρέπει να εξετάζεται με προσοχή (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Μεταφορείς φαρμάκων

In vitro μελέτες υπέδειξαν ότι η γκλασδεγκίμπη μπορεί να έχει δυνατότητα αναστολής της διαμεσολαβούμενης μεταφοράς από την P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp, γαστρεντερική [ΓΕ] οδός) και την πρωτεΐνη αντίστασης του καρκίνου του μαστού (breast cancer resistance protein [BCRP], συστηματικά και στη ΓΕ οδό), σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις. Συνεπώς, τα υποσπρώματα της P-gp με στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ. διγοξίνη) ή η BCRP θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε συνδυασμό με την γκλασδεγκίμπη.

In vitro μελέτες αναστολής μεταφορέων

In vitro μελέτες υπέδειξαν ότι η γκλασδεγκίμπη μπορεί να έχει δυνατότητα αναστολής των (MATE)1 και MATE2K, σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Εάν το Daurismo χορηγηθεί σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, θα πρέπει να συμβουλευούνται να αποφύγουν να μείνουν έγκυες. Η κατάσταση της κύησης γυναικών ασθενών σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να επιβεβαιώνεται πριν από την έναρξη της θεραπείας. Εάν η ασθενής μείνει έγκυος ενόσω λαμβάνει το Daurismo, η ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται πλήρως σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο τον οποίο διατρέχει το έμβρυο.

Με βάση τον μηχανισμό δράσης του και τα ευρήματα από μελέτες εμβρυονικής-εμβρυϊκής τοξικότητας κατά την ανάπτυξη σε ζώα, το Daurismo μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο κατά τη χορήγηση σε εγκύους. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, οι οποίες λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, θα πρέπει να χρησιμοποιούν πάντα αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Daurismo και για τουλάχιστον 30 ημέρες μετά την τελευταία δόση. Εάν μια γυναίκα ασθενής μείνει έγκυος ή υποψιάζεται ότι είναι έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Daurismo ή κατά τη διάρκεια των 30 ημερών μετά την τελευταία δόση, πρέπει να ενημερώσει αμέσως τον επαγγελματία υγείας που την παρακολουθεί (βλ. παράγραφο 4.4).

Άντρες

Η γκλασδεγκίμπη μπορεί να υπάρχει στο σπέρμα. Οι άντρες ασθενείς δεν θα πρέπει να κάνουν δωρεά σπέρματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Daurismo και για τουλάχιστον 30 ημέρες μετά την τελευταία δόση. Οι άντρες ασθενείς με γυναίκες συντρόφους θα πρέπει να συμβουλευούνται σχετικά με τον ενδεχόμενο κίνδυνο έκθεσης μέσω του σπέρματος και να χρησιμοποιούν πάντα αποτελεσματική αντισύλληψη, συμπεριλαμβανομένου προφυλακτικού (με σπερματοκτόνο, εάν είναι διαθέσιμο), ακόμη και μετά από εκτομή του σπερματικού πόρου, για την αποτροπή της έκθεσης μιας εγκύου συντρόφου ή μιας συντρόφου σε αναπαραγωγική ηλικία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Daurismo και για τουλάχιστον 30 ημέρες μετά την τελευταία δόση. Οι άντρες ασθενείς πρέπει να ενημερώσουν τον επαγγελματία υγείας που τους παρακολουθεί αμέσως εάν η σύντροφός τους μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Daurismo ή κατά τη διάρκεια των 30 ημερών μετά την τελευταία δόση (βλ. παράγραφο 4.4).

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση του Daurismo σε έγκυες γυναίκες. Με βάση τον μηχανισμό δράσης του και τα ευρήματα από μελέτες εμβρυονικής-εμβρυϊκής τοξικότητας κατά την ανάπτυξη σε ζώα, η γκλασδεγκίμπη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο κατά τη χορήγηση σε εγκύους (βλ. παράγραφο 5.3). Το Daurismo δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας, χωρίς την χρήση αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.4).

Θηλασμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ανθρώπους για την αξιολόγηση της επίδρασης της γκλασδεγκίμπης στην παραγωγή γάλακτος, την παρουσία της στο μητρικό γάλα ή τις επιδράσεις της στο παιδί που θηλάζει. Δεν είναι γνωστό εάν η γκλασδεγκίμπη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Δεδομένου του ενδεχόμενου εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών από την γκλασδεγκίμπη σε παιδιά που θηλάζουν, δεν συνιστάται ο θηλασμός κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Daurismo και για τουλάχιστον μία εβδομάδα μετά την τελευταία δόση (βλ. παράγραφο 5.3).

Γονιμότητα

Με βάση τα ευρήματα από μη κλινικές μελέτες ασφάλειας, η γκλασδεγκίμπη έχει τη δυνατότητα να επηρεάσει τη λειτουργία της αναπαραγωγής στους άντρες. Οι άντρες θα πρέπει να ζητούν συμβουλή σχετικά με την αποτελεσματική διατήρηση της γονιμότητας πριν από την έναρξη της θεραπείας με Daurismo. Με βάση τον μηχανισμό δράσης του, το Daurismo μπορεί να επηρεάσει τη γυναικεία γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Daurismo έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, οι ασθενείς που παρουσιάζουν κόπωση ή άλλα συμπτώματα (π.χ. μυϊκές κράμπες, πόνο, ναυτία) που επηρεάζουν την ικανότητα φυσιολογικής αντίδρασης για όσο διάστημα λαμβάνουν Daurismo θα πρέπει να είναι προσεκτικοί κατά την οδήγηση και τον χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας του Daurismo βασίζεται σε δεδομένα από κλινικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένης της Μελέτης 1 σε 84 ασθενείς με ΟΜΛ (N=75) και ΜΔΣ υψηλού κινδύνου (N=9). Η διάμεση έκθεση στο Daurismo σε όλο το σύνολο δεδομένων ήταν 75,5 ημέρες.

Οι πιο συχνά ($\geq 20\%$) αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που λάμβαναν Daurismo ήταν αναιμία (45,2%), αιμορραγίες (45,2%), εμπύρετη ουδετεροπενία (35,7%), ναυτία (35,7%), μειωμένη όρεξη (33,3%), κόπωση (30,9%), μυϊκοί σπασμοί (30,9%), θρομβοπενία (30,9%), πυρεξία (29,7%), διάρροια (28,5%), πνευμονία (28,5%), δυσγευσία (26,1%), περιφερικό οίδημα (26,1%), δυσκοιλιότητα (25%), κοιλιακό άλγος (25%), εξάνθημα (25%) δύσπνοια (25%), έμετος (21,4%) και σωματικό βάρος μειωμένο (20,2%).

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε μειώσεις της δόσης σε ασθενείς που λαμβάνουν Daurismo ήταν οι μυϊκοί σπασμοί (4,7%), η κόπωση (3,5%), η εμπύρετη ουδετεροπενία (3,5%), η αναιμία (2,3%), η θρομβοπενία (2,3%) και το παρατεταμένο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (2,3%). Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε μόνιμη διακοπή της δόσης σε ασθενείς που λαμβάνουν Daurismo ήταν η πνευμονία (5,9%), η εμπύρετη ουδετεροπενία (3,5%) και η ναυτία (2,3%).

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 6 παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με το Daurismo. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και κατηγορία συχνότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$) και συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά συχνότητας όλων των βαθμών.

Πίνακας 6: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Προτιμώμενος όρος	Όλοι οι βαθμοί		
		Συχνότητα	Όλοι οι βαθμοί (%)	Βαθμός ≥ 3 (%)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πνευμονία	Πολύ συχνές	28,5	23,8
	Σηψαιμία	Συχνές	5,9	5,9
	Ουρολοίμωξη	Συχνές	5,9	1,1
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αναιμία	Πολύ συχνές	45,2	41,6
	Εμπύρετη ουδετεροπενία	Πολύ συχνές	35,7	35,7
	Θρομβοπενία	Πολύ συχνές	30,9	30,9
	Ουδετεροπενία	Πολύ συχνές	15,4	11,9
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μειωμένη όρεξη	Πολύ συχνές	33,3	3,5
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Δυσγευσία ^α	Πολύ συχνές	26,1	0
Καρδιακές διαταραχές	Παρατεταμένο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ^β	Συχνές	8,3	3,5
	Κολπική μαρμαρυγή	Συχνές	7,1	2,3
Αγγειακές διαταραχές	Αιμορραγίες ^γ	Πολύ συχνές	45,2	11,9
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δύσπνοια	Πολύ συχνές	25	7,1
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία	Πολύ συχνές	35,7	2,3
	Διάρροια	Πολύ συχνές	28,5	4,7
	Δυσκοιλιότητα	Πολύ συχνές	25	1,1
	Κοιλιακό άλγος ^δ	Πολύ συχνές	25	0
	Έμετος	Πολύ συχνές	21,4	2,3
	Στοματίτιδα	Συχνές	4,7	0
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα ^ε	Πολύ συχνές	25	2,3
	Αλωπεκία	Πολύ συχνές	10,7	0
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυϊκοί σπασμοί ^{στ}	Πολύ συχνές	30,9	5,9
	Αρθραλγία	Πολύ συχνές	11,9	0
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση	Πολύ συχνές	30,9	14,2
	Σωματικό βάρος μειωμένο	Πολύ συχνές	20,2	2,3
	Πυρεξία	Πολύ συχνές	29,7	2,3
	Οίδημα περιφερικό	Πολύ συχνές	26,1	0

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Προτιμώμενος όρος	Όλοι οι βαθμοί		
		Συχνότητα	Όλοι οι βαθμοί (%)	Βαθμός ≥ 3 (%)
Παρακλινικές εξετάσεις	Αριθμός αιμοπεταλίων μειωμένος	Πολύ συχνές	16,6	16,6
	Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος	Πολύ συχνές	15,4	13
	Αριθμός ουδετερόφιλων μειωμένος	Πολύ συχνές	13	13

^α. Η δυσγευσία περιλαμβάνει τους παρακάτω προτιμώμενους όρους: δυσγευσία, αγευσία.

^β. Το παρατεταμένο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα περιλαμβάνει τους παρακάτω προτιμώμενους όρους: παρατεταμένο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, κοιλιακή ταχυκαρδία.

^γ. Οι αιμορραγίες περιλαμβάνουν τους παρακάτω προτιμώμενους όρους: πετέχειες, επίσταξη, μώλωπας, αιμάτωμα, ενδοκράνια αιμορραγία, πορφύρα, αιμορραγία του ορθού, αιμορραγία του πρωκτού, εκχύμωση, αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα, ουλορραγία, αιματοουρία, αιμορραγία, αιμορραγία του στόματος, εγκεφαλική αιμορραγία, αιμορραγία του επιπεφυκότα, μώλωπας του οφθαλμού, αιμορραγία του οφθαλμού, γαστρική αιμορραγία, αιματέμεση, αιμόπτυση, αιμορροϊδική αιμορραγία, αιμάτωμα της θέσης εμφύτευσης, μωλωπισμός της θέσης εμφύτευσης, οπισθοπεριτοναϊκό αιμάτωμα, υπαραχνοειδής αιμορραγία, θρομβωτική θρομβοκυτταροπενική πορφύρα, αιμορραγία τραχείας, αιμορραγία ουρήθρας.

^δ. Το κοιλιακό άλγος περιλαμβάνει τους παρακάτω προτιμώμενους όρους: κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, άλγος κάτω κοιλιακής χώρας.

^ε. Το εξάνθημα περιλαμβάνει τους παρακάτω προτιμώμενους όρους: ερύθημα, κνησμός, εξάνθημα, κηλιδώδες εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, κνησμός εξάνθημα.

^{στ}. Οι μυϊκοί σπασμοί περιλαμβάνουν τους παρακάτω προτιμώμενους όρους: ακούσιες μυϊκές συσπάσεις, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκό σφίξιμο, μυοσκελετικός πόνος, μυαλγία.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μυϊκοί σπασμοί

Στη Μελέτη 1, αναφέρθηκαν μυϊκοί σπασμοί (όλων των βαθμών) στο 22,6% των ασθενών στο σκέλος Daurismo μαζί με χαμηλής δόσης κυταραβίνη συγκριτικά με 4,8% στο σκέλος χαμηλής δόσης κυταραβίνης μόνο. Μυϊκοί σπασμοί Βαθμού 3 και 4 αναφέρθηκαν στο 4,7% των ασθενών στο σκέλος Daurismo μαζί με χαμηλής δόσης κυταραβίνη συγκριτικά με κανέναν στο σκέλος χαμηλής δόσης κυταραβίνης μόνο.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για το Daurismo. Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με Daurismo θα πρέπει να περιλαμβάνει συμπτωματική θεραπεία και παρακολούθηση με ΗΚΓ.

Η γκλασδεγκίμπη έχει χορηγηθεί σε κλινικές μελέτες σε δόση έως και 640 mg/ημέρα. Οι αναφερόμενες τοξικότητες που περιόριζαν τη δόση ήταν η ναυτία, ο έμετος, η αφυδάτωση, η υπόταση, η κόπωση, η ζάλη, η υποξία, η υπεζωκοτική συλλογή και το περιφερικό οίδημα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01XJ03

Μηχανισμός δράσης

Η γκλασδεγκίμπη είναι ένας αναστολέας της οδού μεταγωγής σήματος Hedgehog (Hh) που προσδένεται στη διαμεμβρανική πρωτεΐνη Smoothed (SMO), οδηγώντας σε μειωμένη δραστηριότητα του μεταγραφικού παράγοντα του ογκογονιδίου που σχετίζεται με το γλοίωμα (Glioma-Associated Oncogene, GLI) και καθοδική σηματοδότηση της οδού. Η οδός σηματοδότησης Hh απαιτείται για τη διατήρηση του πληθυσμού των λευχαιμικών βλαστικών κυττάρων (leukaemic stem cell, LSC) συνεπώς, η πρόσδεση της γκλασδεγκίμπης και η αναστολή της SMO μειώνουν τα επίπεδα του GLI1 σε κύτταρα ΟΜΛ και το δυναμικό έναρξης λευχαιμίας των κυττάρων ΟΜΛ. Η οδός σηματοδότησης Hh εμπλέκεται επίσης στην αντίσταση στη χημειοθεραπεία και στη στοχεύουσα θεραπεία. Σε ένα προκλινικό μοντέλο ΟΜΛ, η γκλασδεγκίμπη σε συνδυασμό με χαμηλής δόσης κυταραβίνη ανέστειλε τις αυξήσεις του μεγέθους του όγκου σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι η γκλασδεγκίμπη ή η χαμηλής δόσης κυταραβίνη μόνο. Ωστόσο, ο μηχανισμός δράσης του συνδυασμού δεν είναι πλήρως κατανοητός.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Παράταση του διαστήματος QT, διορθωμένη με βάση την καρδιακή συχνότητα (QTc) έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Daurismo σε δόση υψηλότερη από τη θεραπευτική > 270 mg. Η επίδραση της χορήγησης γκλασδεγκίμπης στο διορθωμένο διάστημα QT αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη μονής δόσης, με εναλλαγή 4 θεραπειών, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και ανοικτή χορήγηση μοξιφλοξασίνης σε 36 υγιείς συμμετέχοντες. Σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα (επιτεύχθηκαν με μία δόση 150 mg), η μεγαλύτερη μεταβολή του διορθωμένου διαστήματος QT, προσαρμοσμένη με βάση το εικονικό φάρμακο και την αρχική τιμή, ήταν 8,03 msec (90% CI: 5,85, 10,22 msec). Σε συγκέντρωση περίπου διπλάσια της θεραπευτικής (δόση υψηλότερη από τη θεραπευτική, η οποία επιτεύχθηκε με μία δόση των 300 mg), η μεταβολή του QTc ήταν 13,43 msec (95% CI: 11,25, 15,61 msec). Η μοξιφλοξασίνη (400 mg), που χρησιμοποιήθηκε ως θετικός μάρτυρας, παρουσίασε μέση μεταβολή του QTc από την αρχική τιμή ίση με 13,87 msec. Κανένας από τους συμμετέχοντες δεν εκπλήρωσε το κατηγορικό κριτήριο του απόλυτου διορθωμένου διαστήματος QT ≥ 480 msec ή της αύξησης από την αρχική τιμή του διορθωμένου διαστήματος QT ≥ 30 msec μετά τη λήψη οποιασδήποτε θεραπείας. Καμία από τις ανωμαλίες στο ΗΚΓ δεν θεωρήθηκε κλινικά σημαντική ούτε αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια από τον ερευνητή (βλ. παράγραφο 4.4).

Επιπλέον, συλλέχθηκαν διαδοχικά, τριπλά ΗΚΓ μετά από μονή και πολλαπλές δόσεις, για την αξιολόγηση της επίδρασης της γκλασδεγκίμπης ως μεμονωμένου παράγοντα στο διορθωμένο διάστημα QT σε 70 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο (5 mg έως 640 mg μία φορά ημερησίως). Με βάση την ανάλυση έκθεσης-ανταπόκρισης, η εκτιμώμενη μέση μεταβολή από την αρχική τιμή του QTc ήταν 5,30 msec (95% CI: 4,40, 6,24 msec) στη μέση παρατηρούμενη C_{max} σε σταθερή κατάσταση μετά τη χορήγηση της συνιστώμενης δόσης γκλασδεγκίμπης 100 mg μία φορά ημερησίως.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Το Daurismo σε συνδυασμό με χαμηλής δόσης κυταραβίνη μελετήθηκε σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοικτή μελέτη Φάσης 2 (Μελέτη 1) σε σύνολο 132 ασθενών, στην οποία συμπεριλήφθηκαν 116 ασθενείς με *de novo* ή δευτεροπαθή ΟΜΛ οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία και δεν ήταν επιλέξιμοι για λήψη εντατικής χημειοθεραπείας, όπως ορίζεται από την εκπλήρωση τουλάχιστον ενός από τα παρακάτω κριτήρια: α) ηλικία ≥ 75 ετών, β) σοβαρή καρδιακή νόσος, γ) αρχική κατάσταση λειτουργικότητας κατά την Ομάδα Συνεργασίας Ογκολόγων των Ανατολικών Ηνωμένων Πολιτειών (ECOG) ίση με 2 ή δ) κρεατινίνη ορού κατά την ένταξη

> 1,3 mg/dl. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 στη λήψη Daurismo (100 mg από του στόματος μία φορά ημερησίως) με χαμηλής δόσης κυταραβίνη (20 mg υποδόρια δύο φορές ημερησίως τις ημέρες 1 έως 10 του κύκλου 28 ημερών) (n=78) ή χαμηλής δόσης κυταραβίνης μόνο (n=38) σε κύκλους 28 ημερών, μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν κατά την τυχαιοποίηση ανά προγνωστικό παράγοντα κινδύνου (ευνοϊκού/ενδιάμεσου ή υψηλού) με βάση την κυτταρογενετική.

Τα αρχικά δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου παρουσιάζονται στον Πίνακα 7. Τα δύο σκέλη θεραπείας ήταν γενικά ισορροπημένα όσον αφορά τα δημογραφικά στοιχεία κατά την ένταξη στη μελέτη και τα χαρακτηριστικά της νόσου. Και στα δύο σκέλη, το 40% των ασθενών με OMA είχε υψηλό κυτταρογενετικό κίνδυνο και το 60% είχε ευνοϊκό/ενδιάμεσο κυτταρογενετικό κίνδυνο.

Η αποτελεσματικότητα τεκμηριώθηκε με τη βελτίωση της συνολικής επιβίωσης (η OS [overall survival, συνολική επιβίωση] ορίστηκε από την ημερομηνία της τυχαιοποίησης έως τον θάνατο από οποιαδήποτε αιτία) στο σκέλος Daurismo με χαμηλής δόσης κυταραβίνη, συγκριτικά με την χαμηλής δόσης κυταραβίνη μόνο. Μετά από διάμεση παρακολούθηση περίπου 20 μηνών έχοντας παρατηρηθεί το 81% των θανάτων, το σκέλος Daurismo με χαμηλής δόσης κυταραβίνη ήταν ανώτερο από την χαμηλής δόσης κυταραβίνη μόνο σε ασθενείς με OMA (Εικόνα 1). Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον πίνακα 8.

Πίνακας 7. Δημογραφικά στοιχεία κατά την ένταξη στη μελέτη και χαρακτηριστικά της νόσου σε ασθενείς με OMA

Δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά της νόσου	Daurismo μαζί με χαμηλής δόσης κυταραβίνη (N=78)	Χαμηλής δόσης κυταραβίνη μόνο (N=38)
Δημογραφικά στοιχεία		
Ηλικία		
Διάμεση (Ελάχ., Μέγ.) (Ετη)	77 (64, 92)	76 (58, 83)
≥ 75 ετών N (%)	48 (62)	23 (61)
Φύλο, N (%)		
Άντρες	59 (76)	23 (61)
Γυναίκες	19 (24)	15 (39)
Φυλή, N (%)		
Λευκή	75 (96)	38 (100)
Μαύρη ή Αφροαμερικανική	1 (1)	0 (0)
Ασιατική	2 (3)	0 (0)
Χαρακτηριστικά της νόσου		
Ιστορικό της νόσου, N (%)		
<i>De Novo</i> OMA	38 (49)	18 (47)
Δευτεροπαθής OMA	40 (51)	20 (53)
Προηγούμενη χορήγηση υπομεθυλιωτικού παράγοντα ζ (δεσιταμπίνη ή αζακτιδίνη), N (%)	11 (14)	6 (16)
ECOG PS^a, N (%)		
0 έως 1	36 (46)	20 (53)
2	41 (53)	18 (47)
Κατάσταση κυτταρογενετικού κινδύνου, N (%)		
Ευνοϊκού/ενδιάμεσου	49 (63)	21 (55)
Υψηλού	29 (37)	17 (45)
Σοβαρή καρδιακή νόσος κατά την ένταξη, N (%)	52 (67)	20 (53)

Δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά της νόσου	Daurismo μαζί με χαμηλής δόσης κυταραβίνη (N=78)	Χαμηλής δόσης κυταραβίνη μόνο (N=38)
Κρεατινίνη ορού κατά την ένταξη > 1,3 mg/dl, N (%)	15 (19)	5 (13)

Συντμήσεις: OMA=οξεία μυελογενής λευχαιμία, ECOG PS=κατάσταση λειτουργικότητας κατά την Ομάδα Συνεργασίας Ογκολόγων των Ανατολικών Ηνωμένων Πολιτειών, N=αριθμός ασθενών.

^a Η αρχική κατάσταση ECOG PS δεν αναφέρθηκε για έναν ασθενή στο σκέλος Daurismo με χαμηλής δόσης κυταραβίνη.

Πίνακας 8. Δεδομένα αποτελεσματικότητας στην OMA από τη Μελέτη 1

Τελικό σημεία/πληθυσμός μελέτης	Daurismo μαζί με χαμηλής δόσης κυταραβίνη	Χαμηλής δόσης κυταραβίνη μόνο
OS στον πληθυσμό μελέτης με OMA	N=78	N=38
Διάμεση επιβίωση, μήνες (95% CI)	8,3 (4,7, 12,2)	4,3 (1,9, 5,7)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^a	0,463 (0,299, 0,717)	
Τιμή p ^β	0,0002	
OS στον πληθυσμό μελέτης με <i>de novo</i> OMA	N=38	N=18
Διάμεση επιβίωση, μήνες (95% CI)	6,6 (3,7, 12,4)	4,3 (1,3, 10,7)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^a	0,670 (0,362, 1,239)	
Τιμή p ^β	0,0991	
OS στον πληθυσμό μελέτης με δευτεροπαθή OMA	N=40	N=20
Διάμεση επιβίωση, μήνες (95% CI)	9,1 (4,4, 16,5)	4,1 (1,5, 6,4)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^a	0,287 (0,151, 0,548)	
Τιμή p ^β	< 0,0001	
Ομάδα ευνοϊκού/ενδιάμεσου κυτταρογενετικού κινδύνου	N=49	N=21
Διάμεση επιβίωση, μήνες (95% CI)	11,1 (7,1, 14,9)	4,4 (1,8, 8,7)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^a	0,417 (0,233, 0,744)	
Τιμή p ^β	0,0011	
Ομάδα υψηλού κυτταρογενετικού κινδύνου	N=29	N=17
Διάμεση επιβίωση, μήνες (95% CI)	4,4 (3,4, 9,1)	3,1 (1,1, 6,4)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^a	0,528 (0,273, 1,022)	
Τιμή p ^β	0,0269	

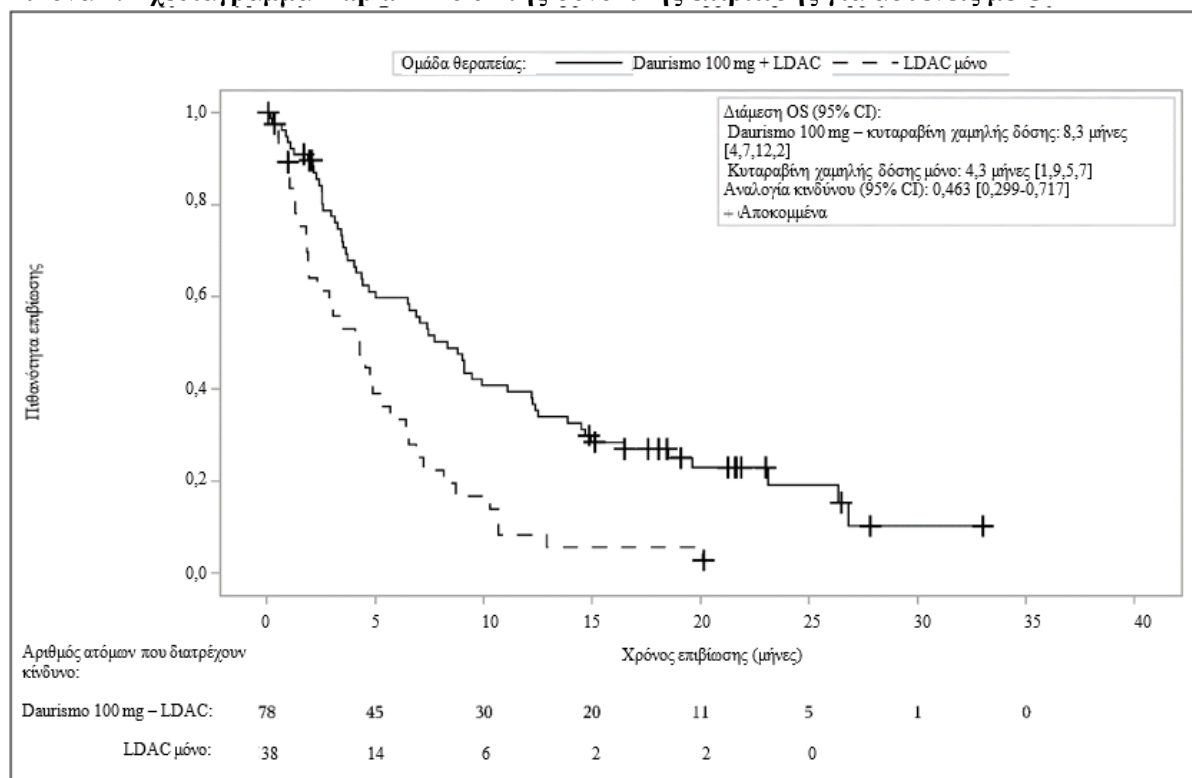
Συντμήσεις: OMA=οξεία μυελογενής λευχαιμία, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, N=αριθμός ασθενών,

OS=συνολική επιβίωση.

^a Αναλογία κινδύνου (Daurismo με χαμηλής δόσης κυταραβίνη / χαμηλής δόσης κυταραβίνη μόνο) με βάση το μοντέλο αναλογικών κινδύνων Cox, στρωματοποιημένο ανά στρώμα πρόγνωσης.

^β Μονόπλευρη τιμή p από στρωματοποιημένη δοκιμασία log-rank με βάση τον κυτταρογενετικό κίνδυνο.

Εικόνα 1. Σχεδιάγραμμα Kaplan-Meier της συνολικής επιβίωσης για ασθενείς με ΟΜΛ



Συντμήσεις: CI=διάστημα εμπιστοσύνης, LDAC= χαμηλής δόσης κυταραβίνη, OS=συνολική επιβίωση.

Η βελτίωση της OS ήταν σύμφωνη σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες με βάση τον κυταρογενετικό κίνδυνο.

Με βάση την αναφερόμενη από τον ερευνητή ανταπόκριση, επιτεύχθηκε αριθμητικά υψηλότερο ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (complete response, CR) (ορίζεται ως απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων $\geq 1.000/\mu\text{l}$, αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 100.000/\mu\text{l}$, $< 5\%$ βλάστες μυελού των οστών, μη εξάρτηση από μετάγγιση και απουσία εξωμυελικής νόσου) για τους ασθενείς με ΟΜΛ στο σκέλος Daurismo με χαμηλής δόσης κυταραβίνη (17,9% [95% CI: 9,4%, 26,5%]) έναντι του σκέλους χαμηλής δόσης κυταραβίνης μόνο (2,6% [95% CI: 0,0%, 7,7%]).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Daurismo σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της ΟΜΛ (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από μία δόση 100 mg γκλασδεγκίμπης, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται γρήγορα με διάμεση $T_{\max}$ 2 ωρών. Μετά την επανάληψη της δόσης 100 mg μία φορά ημερησίως έως τη σταθερή κατάσταση, η διάμεση $T_{\max}$ της γκλασδεγκίμπης κυμαινόταν από περίπου 1,3 ώρες έως 1,8 ώρες.

Επίδραση της τροφής

Μετά την από του στόματος χορήγηση δισκίων γκλασδεγκίμπης, η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 77,1% συγκριτικά με την ενδοφλέβια χορήγηση. Η χορήγηση γκλασδεγκίμπης με γεύματα με υψηλά λιπαρά και πολλές θερμίδες προκάλεσε 16% χαμηλότερη έκθεση (AUC_{inf}) συγκριτικά με τη νηστεία κατά τη διάρκεια της νύκτας. Η επίδραση της τροφής στη φαρμακοκινητική της

γκλασδεγκίμπης δεν θεωρείται κλινικά σημαντική. Η γκλασδεγκίμπη μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Μετά από χορήγηση δόσης γκλασδεγκίμπης 100 mg μία φορά ημερησίως, η μέση τιμή (συντελεστής διακύμανσης, %CV) της C_{max} της γκλασδεγκίμπης ήταν 1.252 ng/ml (44%) και η AUC_{tau} ήταν 17.210 ng•hr/ml (54%) σε ασθενείς με καρκίνο.

Κατανομή

Η γκλασδεγκίμπη δεσμεύεται σε ποσοστό 91% στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος *in vitro*. Ο μέσος (%CV) φαινόμενος όγκος κατανομής (V_z/F) ήταν 188 (20) l μετά από μία δόση 100 mg γκλασδεγκίμπης σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες.

Βιομετασχηματισμός

Οι κύριες μεταβολικές οδοί της γκλασδεγκίμπης αποτελούνται από N-απομεθυλίωση, γλυκορουνιδίωση, οξείδωση και αφυδρογόνωση. Στο πλάσμα, οι N-απομεθυλιωμένοι και οι N-γλυκουρονιδικοί μεταβολίτες της γκλασδεγκίμπης αντιστοιχούσαν στο 7,9% και το 7,2% της ραδιενέργειας στην κυκλοφορία, αντίστοιχα. Άλλοι μεταβολίτες μεμονωμένα στο πλάσμα αντιστοιχούσαν στο < 5% της ραδιενέργειας στην κυκλοφορία.

In vitro μελέτες αλληλεπίδρασης

In vitro αναστολή και επαγωγή CYP

In vitro μελέτες υπέδειξαν ότι η γκλασδεγκίμπη επηρεάζεται από αναστολείς και επαγωγείς των CYP3A4. Παρακαλώ ανατρέξτε στην παράγραφο 4.5 για περαιτέρω ανάλυση των μέτρων επαγωγών του CYP3A4. Ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 αύξησε τη μέση περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC_{inf}) κατά ~2,4 φορές και τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) μιας εφάπαξ δόσης γκλασδεγκίμπης 200 mg από του στόματος σε υγιείς συμμετέχοντες κατά 40%. Ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4 μείωσε τη μέση τιμή AUC_{inf} κατά 70% και την τιμή C_{max} μιας εφάπαξ δόσης γκλασδεγκίμπης 100 mg σε υγιείς συμμετέχοντες κατά 35%. Η χρήση της γκλασδεγκίμπης με ισχυρούς επαγωγείς θα πρέπει να αποφεύγεται. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν γίνεται συγχορήγηση της γκλασδεγκίμπης με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).

Αποβολή

Ο μέσος ($\pm$ SD) χρόνος ημίσειας ζωής της γκλασδεγκίμπης στο πλάσμα ήταν $17,4 \pm 3,7$ ώρες μετά από μία δόση 100 mg γκλασδεγκίμπης σε ασθενείς. Η γεωμετρική μέση κάθαρση από του στόματος μετά από πολλαπλές δόσεις ήταν 6,45 l/hr. Μετά από του στόματος χορήγηση μιας ραδιοσημασμένης δόσης γκλασδεγκίμπης 100 mg σε υγιείς συμμετέχοντες, η μέση δόση της ραδιενέργειας ανακτήθηκε κατά 48,9% και 41,7% στα ούρα και στα κόπρανα, αντίστοιχα. Η συνολική μέση ισορροπία μάζας της χορηγούμενης ραδιενέργειας στα απεκκρίματα ήταν 90,6%. Η αμετάβλητη γκλασδεγκίμπη ήταν το κύριο συστατικό μέρος στο ανθρώπινο πλάσμα και αντιστοιχούσε στο 69,4% του συνολικού σχετιζόμενου με το φάρμακο υλικού. Η αμετάβλητη γκλασδεγκίμπη που ανακτήθηκε στα ούρα και στα κόπρανα αντιστοιχούσε στο 17,2% και στο 19,5% της δόσης, αντίστοιχα.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η συστηματική έκθεση στην γκλασδεγκίμπη σε σταθερή κατάσταση (C_{max} και AUC_{tau}) αυξήθηκε με τρόπο αναλογικό της δόσης στο εύρος δόσεων από 5 mg έως 600 mg μία φορά την ημέρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Τα δεδομένα από μια αποκλειστική φαρμακοκινητική δοκιμή κατέδειξαν ότι οι εκθέσεις στο πλάσμα για τη συνολική γκλασδεγκίμπη (AUC_{inf} και C_{max}) ήταν παρόμοιες μεταξύ των ασθενών με φυσιολογική ηπατική λειτουργία και των ασθενών με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορίας B κατά Child-Pugh), ενώ οι γεωμετρικές μέσες τιμές των AUC_{inf} και C_{max} ήταν 24% και 42%

χαμηλότερες, αντίστοιχα, για τους ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορίας C κατά Child-Pugh), συγκριτικά με την ομάδα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η έκθεση στη μη δεσμευμένη γκλασδεγκίμπη (μη δεσμευμένη AUC_{inf}) ήταν αυξημένη κατά 18% και 16% σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή δυσλειτουργία, αντίστοιχα, σε σχέση με τους συμμετέχοντες με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η μέγιστη έκθεση στη μη δεσμευμένη γκλασδεγκίμπη (μη δεσμευμένη C_{max}) ήταν αυξημένη κατά 1%, για τη μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και μειωμένη κατά 11% για τη σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, σε σχέση με τους συμμετέχοντες με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Αυτές οι αλλαγές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές.

Νεφρική δυσλειτουργία

Τα δεδομένα από μια αποκλειστική φαρμακοκινητική δοκιμή σε ασθενείς με ποικίλο βαθμό νεφρικής δυσλειτουργίας υποδεικνύουν ότι η ολική έκθεση στην γκλασδεγκίμπη (AUC_{inf}) αυξήθηκε κατά 105% και 102% σε περίπτωση μέτριας (30 ml/min ≤ eGFR < 60 ml/min) και σοβαρής (eGFR < 30 ml/min) νεφρικής δυσλειτουργίας, αντίστοιχα, σε σχέση με τους συμμετέχοντες με φυσιολογική (eGFR ≥ 90 ml/min) νεφρική λειτουργία. Η μέγιστη έκθεση στην γκλασδεγκίμπη (C_{max}) αυξήθηκε κατά 37% και 20% για ασθενείς με μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, σε σχέση με τους συμμετέχοντες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Αυτές οι αλλαγές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές.

Ηλικιωμένοι

Σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Daurismo με χαμηλής δόσης κυταραβίνη (n=88, Μελέτη 1), το 97,7% των ασθενών ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω, ενώ το 60,2% των ασθενών ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω. Η Μελέτη 1 δεν συμπεριέλαβε σημαντικό αριθμό ασθενών κάτω των 65 ετών, για να μπορούν να προσδιοριστούν οι διαφορές στις αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε σχέση με τους ασθενείς άνω των 65 ετών.

Ηλικία, φύλη, φύλο και σωματικό βάρος

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς κάτω των 65 ετών. Οι πληθυσμιακές φαρμακοκινητικές αναλύσεις σε ενήλικες ασθενείς (n=269) υποδεικνύουν ότι δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές επιδράσεις της ηλικίας, του φύλου, της φυλής και του σωματικού βάρους στη φαρμακοκινητική της γκλασδεγκίμπης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα κύρια ευρήματα από όργανα-στόχους μετά από επαναλαμβανόμενη από του στόματος χορήγηση γκλασδεγκίμπης σε αρουραίους και σκύλους για διάρκεια έως και 26 και 39 εβδομάδες, αντίστοιχα, συμπεριέλαβαν τον νεφρό (εκφύλιση/νέκρωση) σε αρουραίους και σκύλους, το ήπαρ (νέκρωση/φλεγμονή) στους σκύλους μόνο, και τους όρχεις (εκφύλιση), τους αναπτυσσόμενους κοπτήρες (νέκρωση/σπάσιμο), τα αναπτυσσόμενα οστά (μερική ή ολική σύγκλειση της επίφυσης) και τα περιφερικά νεύρα (αξονική εκφύλιση) στους αρουραίους μόνο. Παρατηρήθηκαν και στα δύο είδη πρόσθετες κλινικές παρατηρήσεις αλωπεκίας, απώλειας σωματικού βάρους και μυϊκών τρόμων/δεσμιδώσεων, γνωστές επιδράσεις της τάξης των αναστολέων SMO. Αυτές οι συστηματικές τοξικότητες ήταν γενικά δόσοεξαρτώμενες και παρατηρήθηκαν σε εκθέσεις που κυμαίνονταν από περίπου < 0,03 έως 8 φορές υψηλότερες από την κλινικά σημαντική έκθεση σύμφωνα με μη κλινική έως κλινική σύγκριση του παρατηρούμενου μη δεσμευμένου AUC στη συνιστώμενη κλινική δόση των 100 mg μία φορά την ημέρα.

Καταδείχτηκε πλήρης αντιστρεψιμότητα των τοξικοτήτων του νεφρού (εκφύλιση/νέκρωση), των περιφερικών νεύρων (αξονική εκφύλιση), των σπερματικών σωληναρίων (εκφύλιση των όρχεων) και των κλινικών παρατηρήσεων μυϊκών τρόμων/δεσμιδώσεων μετά από έως και 16 εβδομάδες για ανάκαμψη, ενώ καταδείχτηκε μερική αποκατάσταση στο ήπαρ (νέκρωση/φλεγμονή). Η παρατήρηση της αλωπεκίας, των επιδράσεων στα οστά και τα δόντια και η υποσπερματογένεση των όρχεων δεν αποκαταστάθηκαν. Επιπλέον, αναγνωρίστηκε παράταση του διαστήματος QTc σε τηλεμετρούμενους σκύλους σε εκθέσεις μη δεσμευμένης C_{max} περίπου 4πλάσιες της παρατηρούμενης έκθεσης μη δεσμευμένης C_{max} στη συνιστώμενη κλινική δόση των 100 mg μία φορά ημερησίως.

Η γκλασδεγκίμπη δεν ήταν μεταλλαξογόνος *in vitro* στη δοκιμασία αντίστροφης βακτηριακής μετάλλαξης (Ames) και δεν ήταν κλαστογόνος σε *in vitro* δοκιμασία χρωμοσωμικών ανωμαλιών στα ανθρώπινα λεμφοκύτταρα. Η γκλασδεγκίμπη δεν ήταν κλαστογόνος ή ανευγονική σε δοκιμασία μικροπυρήνων σε αρουραίους.

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες καρκινογένεσης με την γκλασδεγκίμπη.

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε αρουραίους, τα ευρήματα που παρατηρήθηκαν στο αναπαραγωγικό σύστημα των αρρενων περιλάμβαναν ανεπιθύμητες αλλαγές στους όρχεις με δόσεις γκλασδεγκίμπης ≥ 50 mg/kg/ημέρα και αποτελούνταν από ελάχιστη έως σοβαρή υποσπερματογένεση που χαρακτηρίζεται από μερική ή πλήρη απώλεια σπερματογονίων, σπερματοκυττάρων και σπερματίδων, καθώς και από εκφύλιση των όρχεων. Η υποσπερματογένεση δεν αποκαταστάθηκε, ενώ η εκφύλιση των όρχεων αποκαταστάθηκε. Η δόση στην οποία παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στους όρχεις σε αρρενες αρουραίους αναγνωρίστηκε ότι ήταν η δόση των 50 mg/kg/ημέρα με αντίστοιχες συστηματικές εκθέσεις που ήταν περίπου 8πλάσιες από αυτές που σχετίζονται με την παρατηρούμενη έκθεση στον άνθρωπο στη δόση των 100 mg μία φορά ημερησίως (με βάση το μη δεσμευμένο AUC στα αντίστοιχα είδη). Το όριο ασφάλειας για τη NOAEL (10 mg/kg/ημέρα) είναι 0,6, συνεπώς χαμηλότερο από το κλινικά σημαντικό.

Σε μελέτες εμβρυονικής-εμβρυϊκής τοξικότητας κατά την ανάπτυξη που πραγματοποιήθηκαν σε αρουραίους και κουνέλια, η γκλασδεγκίμπη ήταν εξαιρετικά τοξική για το κύημα, όπως αποδεικνύεται από την πλήρη απορρόφηση ή/και αποβολή των εμβρύων και τις τερατογενετικές δράσεις σε χαμηλότερα επίπεδα δόσης. Οι τερατογενετικές δράσεις περιλάμβαναν κρανιοπροσωπικές διαμαρτίες της διάπλασης, διαμαρτίες της διάπλασης των άκρων, των πατουσών/των δακτύλων, του κορμού και της ουράς, διαστολή του εγκεφάλου, εσφαλμένη θέση/διαμαρτία της διάπλασης των ματιών, παραμορφωμένη κεφαλή, μικρή γλώσσα, απουσία υπερώας, δοντιών και σπλάγχχνων, διαφραγματοκήλη, οίδημα, παραμένων αρτηριακός κορμός, καρδιακά ελλείμματα, απουσία πνευμόνων, απουσία τραχείας, ανωμαλίες πλευρών και σπονδύλων και διαμαρτίες της διάπλασης ή απουσία δομών του προσαρτημένου σκελετού (ιδιαίτερα των μακρών οστών). Παρατηρήθηκαν σοβαρές διαμαρτίες της διάπλασης κατά την ανάπτυξη σε συστηματικές εκθέσεις της μητέρας χαμηλότερες από την αντίστοιχη έκθεση στον άνθρωπο στη συνιστώμενη δόση των 100 mg μία φορά ημερησίως.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460(i))
Μονόξινο φωσφορικό ασβέστιο (άνυδρο) (E341iii)
Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Λακτόζη μονοϋδρική
Υπρομελλόζη (E464)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521)
Τριακετίνη (E1518)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172) (δισκία 100 mg μόνο)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία κυψέλης (blister) από PVC (πολυβινυλοχλωρίδιο) σφραγισμένη με φύλλο αλουμινίου που περιέχει 10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ή φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με πώμα ασφαλείας από πολυπροπυλένιο που περιέχει 30 ή 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Daurismo 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ένα χάρτινο κουτί περιέχει 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε 6 συσκευασίες κυψέλης (blister).

Ένα χάρτινο κουτί περιέχει 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε μια φιάλη HDPE.

Daurismo 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ένα χάρτινο κουτί περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε 3 συσκευασίες κυψέλης (blister).

Ένα χάρτινο κουτί περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε μια φιάλη HDPE.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Daurismo 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/20/1451/001

EU/1/20/1451/002

Daurismo 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/20/1451/003

EU/1/20/1451/004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Ιουνίου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://www.ema.europa.euhttps://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Γερμανία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι, σε κάθε Κράτος Μέλος που κυκλοφορεί το Daurismo, θα παρέχεται σε όλους τους άνδρες ασθενείς μέσω των συνταγογραφούντων γιατρών τους η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς. Η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς θα περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Η γκλασδεγκίμπη μπορεί να υπάρχει στο σπέρμα ενέχοντας πιθανό κίνδυνο αναπαραγωγικής και αναπτυξιακής τοξικότητας.
- Θα πρέπει να χρησιμοποιείται αποτελεσματική αντισύλληψη (προφυλακτικό με σπερματοκτόνο, εάν είναι διαθέσιμο), ακόμη και μετά από εκτομή του σπερματικού πόρου και για τουλάχιστον 30 ημέρες μετά την τελευταία δόση, λόγω του πιθανού κινδύνου έκθεσης της γυναίκας συντρόφου του άνδρα ασθενή στην γκλασδεγκίμπη μέσω του σπέρματος.

- Η σημασία της ενημέρωσης ενός παρόχου υγειονομικής περίθαλψης, αμέσως μόλις υπάρξει υποψία εγκυμοσύνης, είτε για τη γυναίκα ασθενή είτε για τη γυναίκα σύντροφο άνδρα ασθενή.
- Υπενθύμιση να μη γίνεται δωρεά σπέρματος κατά τη διάρκεια λήψης του Daurismo και για 30 ημέρες μετά την τελευταία δόση.
- Η σύσταση αναζήτησης συμβουλής σχετικά με την αποτελεσματική διατήρηση της γονιμότητας για τους άνδρες, πριν από την έναρξη θεραπείας με γκλασδεγκίμπη.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ – ΔΙΣΚΙΑ 25 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Daurismo 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
γκλασδεγκίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει μηλεϊνική γκλασδεγκίμπη, ισοδύναμη με 25 mg γκλασδεγκίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη (βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες).

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1451/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Daurismo 25 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΕΣ ΦΙΑΛΗΣ – ΔΙΣΚΙΑ 25 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Daurismo 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
γκλασδεγκίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει μηλεϊνική γκλασδεγκίμπη, ισοδύναμη με 25 mg γκλασδεγκίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη (βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες).

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1451/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Daurismo 25 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) – ΔΙΣΚΙΑ 25 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Δισκία Daurismo 25 mg
γκλασδεγκίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Europe MA EEIG (ως λογότυπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ – ΔΙΣΚΙΑ 100 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Daurismo 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
γκλασδεγκίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει μηλεϊνική γκλασδεγκίμπη, ισοδύναμη με 100 mg γκλασδεγκίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη (βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες).

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1451/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Daurismo 100 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ – ΔΙΣΚΙΑ 100 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Daurismo 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
γκλασδεγκίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει μηλεϊνική γκλασδεγκίμπη, ισοδύναμη με 100 mg γκλασδεγκίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη (βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες).

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1451/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Daurismo 100 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) – ΔΙΣΚΙΑ 100 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Δισκία Daurismo 100 mg
γκλασδεγκίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Europe MA EEIG (ως λογότυπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Daurismo 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Daurismo 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
γκλασδεγκίμπη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Daurismo και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Daurismo
3. Πώς να πάρετε το Daurismo
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Daurismo
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Daurismo και ποια είναι η χρήση του

Το Daurismo είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία γκλασδεγκίμπη.

Το Daurismo χρησιμοποιείται με ένα άλλο αντικαρκινικό φάρμακο, την κυταραβίνη, για την αντιμετώπιση των νεοδιαγνωσμένων ενήλικων ασθενών με έναν καρκίνο του αίματος που ονομάζεται οξεία μυελογενής λευχαιμία (ΟΜΛ).

Τρόπος δράσης του Daurismo

Στην ΟΜΛ, τα καρκινικά κύτταρα που ονομάζονται βλαστικά κύτταρα δημιουργούν συνέχεια νέα λευχαιμικά καρκινικά κύτταρα. Το Daurismo δρα παρεμποδίζοντας μια βασική διαδικασία σε αυτά τα βλαστικά κύτταρα, που ονομάζεται οδός Hedgehog (Hh). Αυτό μειώνει τη δυνατότητά τους να δημιουργήσουν νέα καρκινικά κύτταρα. Με το μπλοκάρισμα της οδού Hh, το Daurismo μπορεί επίσης να κάνει τα καρκινικά κύτταρα πιο ευαίσθητα σε ένα αντικαρκινικό φάρμακο, την κυταραβίνη, που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ΟΜΛ. Ο συνδυασμός του Daurismo με το φάρμακο κυταραβίνη μπορεί να αυξήσει το διάστημα επιβίωσης των ασθενών, μειώνοντας την ανάπτυξη του καρκίνου και δυνητικά αυξάνοντας τον θάνατο των καρκινικών κυττάρων.

Εάν έχετε τυχόν απορίες σχετικά με τον τρόπο δράσης του Daurismo ή τον λόγο που σας συνταγογραφήθηκε αυτό το φάρμακο, ρωτήστε τον γιατρό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Daurismo

Μην πάρετε το Daurismo

- σε περίπτωση αλλεργίας στην γκλασδεγκίμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 6 «Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες»).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Daurismo:

- εάν εσείς ή η σύντροφός σας μπορείτε να μείνετε έγκυος (βλ. παράγραφο 2 «Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα»).
- εάν είχατε ποτέ παράταση του διαστήματος QT (μια αλλαγή στην ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς που μπορεί να προκαλέσει σοβαρούς ακανόνιστους καρδιακούς ρυθμούς) ή γνωρίζετε ότι διατρέχετε κίνδυνο αυτής της κατάστασης.
- εάν παίρνετε άλλα φάρμακα που σας έχουν πει ότι μπορούν να παρατείνουν το διάστημα QT (βλ. παράγραφο 2 «Άλλα φάρμακα και Daurismo»).
- εάν οι εξετάσεις αίματος εμφανίζουν ότι έχετε μη φυσιολογικά επίπεδα ηλεκτρολυτών (π.χ. ασβεστίου, μαγνησίου, καλίου).
- εάν έχετε προβλήματα με τους νεφρούς σας.
- εάν έχετε ιστορικό μυϊκών κραμπών ή αδυναμίας.

Απευθυνθείτε αμέσως στον γιατρό σας ενώ λαμβάνετε αυτό το φάρμακο:

- εάν οι μύες σας πονούν ή έχετε ανεξήγητες μυϊκές κράμπες ή αδυναμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Daurismo. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει τη δόση σας ή να διακόψει τη θεραπεία σας προσωρινά ή μόνιμα.

Θα χρειαστεί να κάνετε αιματολογικές εξετάσεις πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας για τους ηλεκτρολύτες, τη μέτρηση των κυττάρων αίματος, τα επίπεδα κινάσης κρεατινίνης, τη νεφρική και την ηπατική λειτουργία, καθώς και ηλεκτροκαρδιογραφήματα.

Παιδιά και έφηβοι

Το Daurismo δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Daurismo

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό περιλαμβάνει φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς συνταγή και φυτικά φάρμακα. Αυτό συμβαίνει διότι το Daurismo μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης μερικών άλλων φαρμάκων. Ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Daurismo.

Συγκεκριμένα, τα παρακάτω μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών με το Daurismo:

- μποσεπρεβίρη – ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C.
- κομπισιστάτη, ριτοναβίρη, τελαπρεβίρη – φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης από HIV.
- ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, βορικοναζόλη, ποσακοναζόλη – φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων.
- τρολεανδομυκίνη – φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων.
- κονιβαπτάνη – ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη ρύθμιση της ανισορροπίας νερού και αλάτων.
- αμιωδαρόνη, δισοπυραμίδη, δοφετιλίδη, ιβουτιλίδη, σοταλόλη, κινιδίνη – φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία καρδιακών προβλημάτων.
- δροπεριδόλη, αλοπεριδόλη, πιμοζίδη – φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ψυχωσικών διαταραχών.
- μοξιφλοξασίνη – ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για ένα συγκεκριμένο τύπο βακτηριακών λοιμώξεων.
- μεθαδόνη – ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του πόνου και για τη θεραπεία του εθισμού στα οπιοειδή.

Τα παρακάτω φάρμακα μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του Daurismo:

- καρβαμαζεπίνη, φαιντοΐνη – φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων ή σπασμών.
- ριφαμπικίνη – φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της φυματίωσης (TB).
- Βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*) – φυτικό προϊόν που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ήπιας κατάθλιψης και του άγχους.

- ενζαλουταμίδη – φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη.
- μιτοτάνη – φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου των επινεφριδίων.
- βοσεντάνη – φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης.
- εφαιβιρένζη, ετραβιρίνη – φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης από HIV.
- μονταφιλίνη – φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των διαταραχών του ύπνου.
- ναφκιλλίνη – ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων τύπων βακτηριακών λοιμώξεων.
- διγοξίνη – ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των καρδιακών παθήσεων.

Το Daurismo με τροφή και ποτό

Μην πίνετε χυμό γκρέιπφρουτ ή μην τρώτε γκρέιπφρουτ κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Daurismo, καθώς αυτό μπορεί να αλλάξει την ποσότητα του Daurismo στον οργανισμό σας.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Κύηση

Δεν πρέπει να μείνετε έγκυος για όσο διάστημα παίρνετε Daurismo και δεν πρέπει να το παίρνετε εάν είστε έγκυος. Το Daurismo μπορεί να προκαλέσει σοβαρές γενετικές ανωμαλίες στα μωρά ή να οδηγήσει στον θάνατο ενός αγέννητου μωρού.

Ο γιατρός σας θα σας δώσει περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τις επιδράσεις του Daurismo στο αγέννητο μωρό και θα πραγματοποιεί ένα τεστ εγκυμοσύνης προτού ξεκινήσετε να παίρνετε το φάρμακο.

Πρέπει να μιλήσετε αμέσως στον γιατρό σας εάν εσείς ή η σύντροφός σας μείνετε έγκυος ή υποψιάζεστε ότι θα μπορούσατε να είστε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 30 ημέρες μετά την τελευταία δόση του Daurismo. Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Αντισύλληψη σε γυναίκες και άντρες

Γυναίκες

Θα πρέπει να χρησιμοποιείτε πάντοτε αποτελεσματικά μέτρα ελέγχου γεννήσεων (αντισύλληψης) για όσο διάστημα παίρνετε το Daurismo και για τουλάχιστον 30 ημέρες μετά την τελευταία δόση του Daurismo. Μιλήστε με τον γιατρό σας σχετικά με τις μεθόδους αντισύλληψης που είναι κατάλληλες για εσάς και τον σύντροφό σας.

Άντρες

Οι άντρες θα πρέπει να χρησιμοποιούν πάντα αποτελεσματική αντισύλληψη, συμπεριλαμβανομένου προφυλακτικού (με σπερματοκτόνο, εάν είναι διαθέσιμο), ακόμη και εάν έχουν υποβληθεί σε εκτομή του σπερματικού πόρου, για όσο διάστημα παίρνουν το Daurismo και για τουλάχιστον 30 ημέρες μετά την τελευταία δόση του Daurismo.

Δεν θα πρέπει να δωρίσετε σπέρμα οποιαδήποτε στιγμή, για όσο διάστημα παίρνετε το Daurismo και για τουλάχιστον 30 ημέρες μετά την τελευταία δόση.

Οι πληροφορίες αυτές συνοψίζονται στην κάρτα ασθενούς σας, την οποία θα πρέπει να σας παρέχει ο γιατρός σας κατά τη συνταγογράφηση.

Θηλασμός

Μη θηλάζετε για όσο διάστημα παίρνετε το Daurismo ή κατά τη διάρκεια μίας εβδομάδας μετά την τελευταία δόση του Daurismo. Δεν είναι γνωστό εάν το Daurismo διέρχεται στο μητρικό γάλα και προκαλεί βλάβη στο μωρό σας.

Γονιμότητα

Το Daurismo μπορεί να επηρεάσει την αντρική και τη γυναικεία γονιμότητα. Μιλήστε με τον γιατρό σας σχετικά με τη διατήρηση της γονιμότητας πριν πάρετε το Daurismo.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Εάν αισθανθείτε αδυναμία ή μυϊκές κράμπες, πόνο ή ναυτία (αίσθημα αδιαθεσίας) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Daurismo, προσέχετε ιδιαίτερα κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων.

Το Daurismo περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (λιγότερα από 23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή το Daurismo είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

Το Daurismo περιέχει λακτόζη

Αυτό το φάρμακο περιέχει λακτόζη (βρίσκεται στο γάλα και στα γαλακτοκομικά προϊόντα).

Εάν έχετε πληροποιηθεί από τον γιατρό σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το Daurismo

Να παίρνετε το Daurismo μία φορά την ημέρα, την ίδια περίπου ώρα κάθε ημέρα. Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο των 100 mg λαμβανόμενο από το στόμα μία φορά την ημέρα, με ή χωρίς φαγητό.

Ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση σας ή να διακόψει τη θεραπεία, είτε προσωρινά είτε οριστικά. Εάν:

- παρουσιάσετε ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες ενόσω παίρνετε το Daurismo (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»)
- έχετε μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις εξετάσεις αίματος (βλ. παράγραφο 2 «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»)
- παίρνετε φάρμακα που παρεμβαίνουν στον τρόπο δράσης του Daurismo (βλ. παράγραφο 2 «Άλλα φάρμακα και Daurismo»)

Εάν κάνετε εμετό αφού πάρετε το Daurismo

Εάν κάνετε εμετό αφού πάρετε μια δόση του Daurismo, μην πάρετε επιπλέον δόση, απλά πάρτε την επόμενη δόση σας τη συνηθισμένη ώρα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Daurismo από την κανονική

Εάν πάρετε κατά λάθος πάρα πολλά δισκία, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Μπορεί να χρειαστείτε επείγουσα ιατρική φροντίδα.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Daurismo

Εάν ξεχάσετε να πάρετε ένα δισκίο, πάρτε το μόλις το θυμηθείτε, εκτός εάν έχουν περάσει περισσότερες από 10 ώρες από την προγραμματισμένη ώρα χορήγησης της δόσης, οπότε θα πρέπει να παραλείψετε τη δόση. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Daurismo

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Daurismo εκτός και αν σας το πει ο γιατρός σας

Είναι σημαντικό να παίρνετε το Daurismo κάθε μέρα, εφόσον το έχει συνταγογραφήσει σε εσάς ο γιατρός σας. Εάν δεν μπορείτε να παίρνετε το φάρμακο όπως σας το έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός σας ή εάν αισθάνεστε ότι δεν το χρειάζεστε πια, μιλήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Το Daurismo μπορεί να προκαλέσει σοβαρές γενετικές ανωμαλίες. Μπορεί επίσης να οδηγήσει στον θάνατο ενός μωρού προτού γεννηθεί ή λίγο μετά τη γέννησή του. Δεν πρέπει να μείνετε έγκυος για όσο διάστημα παίρνετε αυτό το φάρμακο (δείτε την παράγραφο 2 «Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Daurismo»).

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες του Daurismo, σε συνδυασμό με την κυταραβίνη, συγκαταλέγονται οι εξής:

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- μειωμένη ικανότητα του αίματος να μεταφέρει οξυγόνο (χαμηλή αιμοσφαιρίνη)
- απώλεια αίματος (αιμορραγία)
- υψηλότερη από το φυσιολογικό θερμοκρασία σώματος (πυρετός)
- τάση για εμετό (ναυτία)
- απώλεια όρεξης (ανορεξία)
- μυϊκός πόνος (μυαλγία)
- αίσθημα κούρασης (κόπωση)
- μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων στο αίμα (θρομβοπενία)
- μαλακά ή υδαρή κόπρανα (διάρροια)
- λοίμωξη στους πνεύμονές σας που δυσκολεύει την αναπνοή (πνευμονία)
- αλλαγές στη γεύση
- πρήξιμο των χεριών και των ποδιών
- δυσκολία στην εξαγωγή των κοπράνων (δυσκοιλιότητα)
- πόνος στην κοιλιά
- εξάνθημα
- λαχάνιασμα (δύσπνοια)
- έμετος
- απώλεια βάρους
- μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων (λευκοπενία)
- μείωση του αριθμού ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετερόφιλα) (ουδετεροπενία)
- πόνος στις αρθρώσεις
- τριχόπτωση (αλωπεκία)

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα

- αλλαγές στην ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς (ηλεκτροκαρδιογράφημα)
- η καρδιά χτυπά πολύ γρήγορα, πολύ δυνατά ή χάνει παλμούς (αίσθημα καρδιακών παλμών)
- λοίμωξη του αίματος
- αίσθηση καύσου κατά την ούρηση και συχνή και επείγουσα ανάγκη για ούρηση (μπορεί να είναι συμπτώματα ουρολοίμωξης)
- ερεθισμός του στόματος

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Daurismo

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο χάρτινο κουτί και στη συσκευασία κυψέλης (blister) με φύλλο αλουμινίου ή στη φιάλη μετά τη ΛΗΞΗ/EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν η συσκευασία έχει υποστεί ζημιά ή εμφανίζει ενδείξεις παραβίασης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Daurismo

- Η δραστική ουσία είναι η γκλασδεγκίμπη.
Daurismo 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει μηλεϊνική γκλασδεγκίμπη, ισοδύναμη με 25 mg γκλασδεγκίμπης.
Daurismo 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει μηλεϊνική γκλασδεγκίμπη, ισοδύναμη με 100 mg γκλασδεγκίμπης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
Πυρήνας δισκίου: άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, μονόξινο άνυδρο φωσφορικό ασβέστιο και μαγνήσιο στεατικό. Βλέπε παράγραφο 2 «Το Daurismo περιέχει νάτριο».
Επικάλυψη με λεπτό υμένιο: λακτόζη μονοϋδρική, υπρομελλόζη, τιτανίου διοξείδιο, πολυαιθυλενογλυκόλη, τριακετίνη, σιδήρου οξείδιο κίτρινο και σιδήρου οξείδιο ερυθρό (δισκία 100 mg μόνο). Βλέπε παράγραφο 2 «Το Daurismo περιέχει λακτόζη».

Εμφάνιση του Daurismo και περιεχόμενα της συσκευασίας

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Daurismo 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

- Στρογγυλά, κίτρινου χρώματος, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με χαραγμένη την ένδειξη «Pfizer» στη μία πλευρά και την ένδειξη «GLS 25» στην άλλη πλευρά.
- Παρέχονται σε συσκευασίες κυψέλης (blister) των 10 δισκίων. Κάθε συσκευασία περιέχει 60 δισκία είτε σε 6 συσκευασίες κυψέλης (blister) είτε σε μία πλαστική φιάλη.

Daurismo 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

- Στρογγυλά, ανοικτού πορτοκαλί χρώματος, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με χαραγμένη την ένδειξη «Pfizer» στη μία πλευρά και την ένδειξη «GLS 100» στην άλλη πλευρά.
- Παρέχονται σε συσκευασίες κυψέλης (blister) των 10 δισκίων. Κάθε συσκευασία περιέχει 30 δισκία είτε σε 3 συσκευασίες κυψέλης (blister) είτε σε μία πλαστική φιάλη.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel. +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

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

Hrvatska

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

Slovenija

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

Ireland

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

Slovenská republika

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

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

Italia

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu><https://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.