

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Daurismo 25 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Daurismo 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

### Daurismo 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää glasdegibimaleaattia määrän, joka vastaa 25 mg glasdegibia.

*Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan*

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1,3 mg laktoosimonohydraattia.

### Daurismo 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää glasdegibimaleaattia määrän, joka vastaa 100 mg glasdegibia.

*Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan*

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5,0 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

### Daurismo 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pyöreä, keltainen kalvopäällysteinen tabletti (halkaisija 7 mm), jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”Pfizer” ja vastakkaiselle puolelle ”GLS 25”.

### Daurismo 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pyöreä, vaaleanoranssi kalvopäällysteinen tabletti (halkaisija 11 mm), jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”Pfizer” ja vastakkaiselle puolelle ”GLS 100”.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Daurismo on tarkoitettu yhdistelmänä matala-annoksisen sytarabiinin (LDAC, low-dose cytarabine) kanssa äskettäin diagnosoidun *de novo* tai sekundaarisen akuutin myelooisen leukemian (AML) hoitoon aikuisille potilaille, jotka eivät ole soveltuvia tavanomaiseen induktiohoitoon solunsalpaajilla.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Daurismo-hoidon aloittavan ja hoitoa seuraavan lääkärin tulee olla perehtynyt syöpälääkkeiden käyttöön.

## Annostus

Suositteltu annos on 100 mg glasdegibia kerran päivässä yhdistelmänä matala-annoksisen sytarabiinin (LDAC) kanssa (ks. kohta 5.1). Glasdegibihoitoa tulee jatkaa niin pitkään, kun siitä on kliinistä hyötyä potilaalle.

### *Viivästynyt tai unohtunut glasdegibiannos*

Jos potilas oksentaa annoksen, korvaavaa annosta ei pidä ottaa. Potilaan pitää odottaa seuraavaa hoitoaikataulun mukaista annosta. Jos annos unohtuu tai jää ottamatta tavanomaisena ajankohtana, se pitää ottaa heti, kun potilas muistaa. Jos kuitenkin hoitoaikataulun mukaisesta ajankohdasta on kulunut yli 10 tuntia, potilaan ei pidä ottaa unohtunutta annosta. Potilaan ei pidä ottaa kahta annosta samaan aikaan unohtuneen annoksen korvaamiseksi.

### *Annosmuutokset*

Annosmuutokset voivat olla tarpeen yksilöllisen turvallisuuden ja siedettävyyden perusteella. Jos annoksen pienentäminen on tarpeen, glasdegibiannos tulee pienentää 50 mg:aan suun kautta kerran päivässä.

Ohjeet annosmuutoksiin ja tiettyjen haittavaikutusten hallintaan on esitetty taulukoissa 1, 2, 3 ja 4.

Aloitusannosta ei tarvitse muuttaa potilaan iän, etnisen taustan, sukupuolen tai painon perusteella (ks. kohta 5.2).

### *Laboratoriotulosten ja QT-ajan poikkeavuuksien arviointi ja seuranta*

Täydellinen verenkuva, elektrolyytit sekä munuaisten ja maksan toiminta tulee tutkia ennen Daurismo-hoidon aloittamista ja vähintään kerran viikossa ensimmäisen hoitokuukauden ajan. Elektrolyyttejä ja munuaisten toimintaa tulee seurata hoidon aikana kerran kuukaudessa. Seerumin kreatiinikinaasi (CK) tulee määrittää ennen Daurismo-hoidon aloittamista ja sen jälkeen kliinisen tarpeen mukaan (esim. jos raportoidaan lihasoireita tai niiden merkkejä). Sydänsähkökäyrää (EKG) tulee seurata syketaajuudella korjatun QT-ajan (QTc) pidentymisen arvioimiseksi ennen Daurismo-hoidon aloittamista, noin viikon kuluttua hoidon aloittamisesta ja sen jälkeen kerran kuukaudessa seuraavien kahden kuukauden ajan. Jos EKG:ssä todetaan poikkeavuuksia, se pitää rekisteröidä uudelleen. Tietyillä potilailla tiheämpi ja jatkuva EKG-seuranta voi olla tarpeen (ks. kohta 4.4). Poikkeavuudet tulee hoitaa viipymättä.

### **Taulukko 1. Annosmuutokset ja haittavaikutusten hallinta – QT-ajan pidentyminen (korjatun QT-ajan pidentyminen vähintään kahdessa erillisessä EKG:n rekisteröinnissä)**

<b>Haittavaikutus: QT-ajan pidentyminen EKG:ssä</b>	<b>Annosmuutoksia ja haittavaikutusten hallintaa koskevat suositukset</b>
Korjattu QT-aika 480–500 ms	Määritä elektrolyytit ja korjaa kliinisen käytännön mukaan elektrolyyttisillä.  Arvioi samanaikaisesti käytössä olevat tunnetusti QT-aikaa pidentävät lääkevalmisteet ja tee hoitoon tarvittavat muutokset (ks. kohta 4.5).  Seuraa EKG:tä vähintään viikoittain 2 viikon ajan sen jälkeen, kun QT-ajan pidentyminen on korjaantunut $\leq 480$ ms:iin.
Korjattu QT-aika > 500 ms	Määritä elektrolyytit ja korjaa kliinisen käytännön mukaan elektrolyyttisillä.  Arvioi samanaikaisesti käytössä olevat tunnetusti QT-aikaa pidentävät lääkevalmisteet ja tee hoitoon tarvittavat muutokset (ks. kohta 4.5).  Keskeytä Daurismo-hoito.  Kun korjattu QT-aika on korjaantunut 30 ms:n sisälle lähtötilanteesta tai $\leq 480$ ms:iin, jatka Daurismo-hoitoa pienennetyllä annoksella 50 mg

<b>Haittavaikutus: QT-ajan pidentyminen EKG:ssä</b>	<b>Annosmuutoksia ja haittavaikutusten hallintaa koskevat suositukset</b>
	<p>kerran päivässä.</p> <p>Seuraa EKG:tä vähintään viikoittain 2 viikon ajan sen jälkeen, kun QT-ajan pidentyminen on korjaantunut.</p> <p>Jos QT-ajan pitenemiselle voidaan tunnistaa vaihtoehtoinen syy, harkitse Daurismo-annoksen suurentamista takaisin 100 mg:aan päivässä.</p>
Korjatun QT-ajan piteneminen ja hengenvaaralliset sydämen rytmihäiriöt	Lopeta Daurismo-hoito pysyvästi.

**Taulukko 2. Annosmuutokset ja kreatiinikinaasin (CK) suurenemisen ja lihaksiin liittyvien haittatapahtumien hallinta**

<b>Haittavaikutus: Kreatiinikinaasin (CK) suurenemisen vaikeusaste</b>	<b>Annosmuutoksia ja haittavaikutusten hallintaa koskevat suositukset</b>
Vaikeusaste 1 (CK suurentunut > ULN – 2,5 x ULN)	<p>Jatka Daurismo-hoitoa samalla annoksella ja seuraa kreatiinikinaasia viikoittain, kunnes se korjaantuu lähtötilanteeseen. Seuraa pitoisuutta sen jälkeen kuukausittain. Seuraa muutoksia lihasoireissa, kunnes ne lievittyvät lähtötilanteeseen.</p> <p>Tarkista munuaisten toiminta (seerumin kreatiniini) säännöllisesti, ja varmista potilaan riittävä nesteytys.</p>
Vaikeusaste 2 ilman munuaisten vajaatoimintaa (seerumin kreatiniini ≤ ULN) (CK suurentunut > 2,5 x ULN – 5 x ULN)	<p>Keskeytä Daurismo-hoito ja seuraa kreatiinikinaasia viikoittain, kunnes se korjaantuu lähtötilanteeseen.</p> <p>Seuraa muutoksia lihasoireissa, kunnes ne lievittyvät lähtötilanteeseen. Oireiden hävittyä jatka Daurismo-hoitoa samalla annostuksella, ja määritä kreatiinikinaasi sen jälkeen kuukausittain.</p> <p>Tarkista munuaisten toiminta (seerumin kreatiniini) säännöllisesti, ja varmista potilaan riittävä nesteytys.</p> <p>Jos oireet uusiutuvat, keskeytä hoito, kunnes oireet lievittyvät lähtötilanteeseen. Jatka Daurismo-hoitoa annoksella 50 mg päivässä, ja noudata samoja seurantasuosituksia. Jos oireet pitkittyvät, harkitse Daurismo-hoidon lopettamista.</p>
Vaikeusaste 3 tai 4 ilman munuaisten vajaatoimintaa (seerumin kreatiniini ≤ ULN) (Vaikeusaste 3 [CK suurentunut > 5 x ULN – 10 x ULN]) (Vaikeusaste 4 [CK suurentunut > 10 x ULN])	<p>Keskeytä Daurismo-hoito ja seuraa kreatiinikinaasia viikoittain, kunnes se korjaantuu lähtötilanteeseen. Seuraa muutoksia lihasoireissa, kunnes ne lievittyvät lähtötilanteeseen.</p> <p>Tarkista munuaisten toiminta (seerumin kreatiniini) säännöllisesti, ja varmista potilaan riittävä nesteytys.</p> <p>Jos munuaisten toiminta <b>ei ole heikentynyt</b> ja kreatiinikinaasi korjaantuu lähtötilanteeseen, harkitse Daurismo-hoidon jatkamista annoksella 50 mg päivässä. Kreatiinikinaasi tulee määrittää viikoittain 2 kuukauden ajan Daurismo-hoidon jatkamisen jälkeen ja sen jälkeen kuukausittain.</p>

<b>Haittavaikutus: Kreatiinikinaasin (CK) suurenemisen vaikeusaste</b>	<b>Annosmuutoksia ja haittavaikutusten hallintaa koskevat suositukset</b>
Vaikeusaste 2, 3 tai 4 ja munuaisten vajaatoimintaa (seerumin kreatiniini > ULN CTCAE 4.0 -kriteerien mukaan)	<p>Jos munuaisten toiminta <b>on heikentynyt</b>, keskeytä Daurismo-hoito, varmista potilaan riittävä nesteytys ja arvioi munuaisten vajaatoiminnan muut toissijaiset syyt.</p> <p>Seuraa kreatiinikinaasia ja seerumin kreatiniinia viikoittain, kunnes ne korjaantuvat lähtötilanteeseen.</p> <p>Seuraa muutoksia lihasoireissa, kunnes ne lievittyvät lähtötilanteeseen.</p> <p>Jos kreatiinikinaasi ja seerumin kreatiniini palautuvat lähtötilanteeseen, harkitse Daurismo-hoidon jatkamista annoksella 50 mg päivässä ja määritä kreatiinikinaasi viikoittain 2 kuukauden ajan ja sen jälkeen kuukausittain; muussa tapauksessa lopeta hoito pysyvästi.</p>

ULN (upper limit of normal) = viitevälin yläraja.

Toksisuuden vaikeusasteluokitus: CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

### **Taulukko 3. Annosmuutokset ja haittavaikutusten hallinta – hematologinen toksisuus**

<b>Haittavaikutus: Hematologinen toksisuus</b>	<b>Annosmuutoksia ja haittavaikutusten hallintaa koskevat suositukset</b>
Verihiutaleet < 10 x 10 <sup>9</sup> /l yli 42 päivän ajan ilman sairautta	Lopeta Daurismon ja matala-annoksisen sytarabiinin (LDAC) käyttö pysyvästi.
Neutrofiilit < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l yli 42 päivän ajan ilman sairautta	Lopeta Daurismon ja LDAC:n käyttö pysyvästi.

### **Taulukko 4. Annosmuutokset ja haittavaikutusten hallinta – ei-hematologinen toksisuus**

<b>Haittavaikutus: Ei-hematologinen toksisuus</b>	<b>Annosmuutoksia ja haittavaikutusten hallintaa koskevat suositukset</b>
	Jos haittavaikutuksen katsotaan liittyvän LDAC-hoitoon eikä Daurismo-valmisteseen, muutoksia voidaan tehdä LDAC-hoitoon samalla, kun Daurismon annostelua jatketaan.
Vaikeusaste 3*	<p>Keskeytä Daurismon ja/tai LDAC:n käyttö, kunnes oireet lievittyvät vaikeusasteeseen ≤ 1 tai korjaantuvat lähtötilanteeseen.</p> <p>Jatka Daurismo-hoitoa samalla annostuksella tai pienennetyllä 50 mg:n annoksella.</p> <p>Jatka LDAC:n käyttöä samalla annostuksella tai pienennetyllä 15 mg:n tai 10 mg:n annoksella.</p> <p>Jos toksisuus uusiutuu, lopeta Daurismon ja/tai LDAC:n käyttö.†</p>
Vaikeusaste 4*	<p>Keskeytä Daurismo, kunnes oireet lievittyvät vaikeusasteeseen ≤ 1 tai korjaantuvat lähtötilanteeseen.</p> <p>Oireiden hävittyä jatka Daurismo-hoitoa annoksella 50 mg tai lopeta hoito lääkärin harkinnan mukaan.</p>

\* CTCAE 4.0:n mukainen vaikeusasteluokitus: vaikeusaste 1 on lievä, vaikeusaste 2 on keskivaikea, vaikeusaste 3 on vaikea, vaikeusaste 4 on henkeä uhkaava.

† Jos LDAC-hoito päätetään lopettaa pysyvästi, myös Daurismo tulee lopettaa, paitsi jos kyseinen potilas hyötyy Daurismo-hoidosta kliinisesti ja sietää sen.

Lyhenne: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events.

*Annosmuutokset samanaikaisessa käytössä kohtalaisten CYP3A4:n induktorien kanssa*  
Daurismo-tablettien samanaikaista käyttöä kohtalaisten CYP3A4:n induktorien kanssa tulee välttää. Jos kohtalaisten CYP3A4:n induktorien samanaikaista käyttöä ei voida välttää, Daurismo-annos tulee suurentaa taulukossa 5 esitetyllä tavalla sietokyvyn mukaan. Kun kohtalaisen CYP3A4:n induktorin käytön lopettamisesta on kulunut 7 päivää, Daurismon annostus palautetaan samaksi, jota käytettiin ennen kohtalaisen CYP3A4:n induktorin aloittamista (ks. kohta 4.5).

**Taulukko 5. Annosmuutoksia koskevat suositukset käytettäessä Daurismo-tabletteja samanaikaisesti kohtalaisten CYP3A4:n induktorien kanssa**

Käytössä oleva annos	Muutettu annos
100 mg suun kautta kerran päivässä	200 mg suun kautta kerran päivässä
50 mg suun kautta kerran päivässä	100 mg suun kautta kerran päivässä

Erityisryhmät

*Maksan vajaatoiminta*

Annoksen muuttamista ei suositella lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2).

*Munuaisten vajaatoiminta*

Annoksen muuttamista ei suositella lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Hemodialyysihoitoa tarvitsevista potilaista ei ole saatavilla tietoja (ks. kohta 5.2).

*Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)*

Iäkkäiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

*Pediatriset potilaat*

Daurismo-valmisteen turvallisuutta ja tehoa pediatrien potilaiden (< 18-vuotiaiden) hoidossa ei ole varmistettu. Daurismo-valmistetta ei tule käyttää pediatrialle potilaille, koska näillä potilailla terapeuttisen hyödyn ei odoteta olevan merkittävästi parempi käytössä oleviin hoitoihin verrattuna (ks. kohta 5.1).

Antotapa

Daurismo otetaan suun kautta. Se voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Potilaita tulee kehottaa ottamaan annos joka päivä suunnilleen samaan aikaan.

**4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

**4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

**Alkio- ja sikiötoksisuus**

Perustuen Daurismo-valmisteen vaikutusmekanismiin ja eläimillä tehtyihin alkion ja sikiön kehitystutkimuksiin raskaana olevalle naiselle annettu Daurismo voi aiheuttaa alkion tai sikiön kuoleman tai vaikea-asteisia synnynnäisiä poikkeavuuksia. Raskaana oleville naisille tulee kertoa sikiölle aiheutuvasta mahdollisesta riskistä (ks. kohta 4.6).

Daurismo-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana. Myöskään naisten, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä, ei pidä käyttää sitä. Naispotilaat, jotka voivat tulla raskaaksi, on ennen Daurismo-hoidon aloittamista tutkittava sen varmistamiseksi, että he eivät ole raskaana. Naisia, jotka

voivat tulla raskaaksi, on neuvottava käyttämään aina tehokasta ehkäisyä Daurismo-hoidon aikana ja vähintään 30 päivän ajan viimeisen annoksen ottamisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

#### *Miehet*

Glasdegibi saattaa erittyä siemennesteeseen. Miespotilaille, joilla on naiskumppani, on kerrottava siemennesteen välityksellä tapahtuvasta mahdollisesta altistumisriskistä. Heitä on myös neuvottava käyttämään aina tehokasta ehkäisyä, kuten kondomia (sekä spermisidiä, jos sitä on saatavissa), myös vasektomian jälkeen, jotta vältetään raskaana olevan kumppanin tai kumppanin, joka voi tulla raskaaksi, altistus Daurismo-hoidon aikana ja vähintään 30 päivän ajan viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Jos naispotilas tai miespotilaan kumppani tulee raskaaksi tai epäilee tulleensa raskaaksi Daurismo-hoidon aikana tai 30 päivän aikana viimeisen annoksen jälkeen, siitä on ilmoitettava heti lääkärille (ks. kohta 4.6).

Perustuen prekliinisiin turvallisuuslöydöksiin glasdegibi voi heikentää miesten lisääntymiskykyä. Miesten on ennen Daurismo-hoidon aloittamista pyydettävä tietoa toimenpiteistä hedelmällisyyden säilyttämiseksi (ks. kohta 4.6).

#### QT-ajan piteneminen

Satunnaistetussa tutkimuksessa (tutkimus 1) akuuttia myelooista leukemiaa (AML) ja suuren riskin myelodysplastista oireyhtymää (MDS) sairastavia potilailla hoidettiin joko Daurismo-valmisteen ja pienten sytarabiiniannosten (LDAC) yhdistelmällä tai pelkästään LDAC-hoidolla. Tässä tutkimuksessa vaikeusasteen 3/4 QT-ajan pitenemistä EKG:ssä raportoitiin 3,5 %:lla potilaista, jotka saivat hoitoa Daurismo-valmisteen ja LDAC:n yhdistelmällä, ja 2,4 %:lla pelkkää LDAC-hoitoa saaneista potilaista.

Elektrolyytit tulee määrittää ennen Daurismo-hoidon aloittamista, vähintään kerran viikossa ensimmäisen kuukauden ajan ja sen jälkeen kerran kuukaudessa hoidon koko keston ajan. Poikkeavuudet elektrolyyteissä tulee korjata.

Samanaikaisesti käytettävät lääkevalmisteet tulee arvioida. Lääkevalmisteille, jotka voivat tunnetusti pidentää QT-aikaa ja/tai saattavat olla voimakkaita CYP3A4:n estäjiä, tulee harkita vaihtoehtoja.

EKG:tä tulee seurata ennen Daurismo-hoidon aloittamista, noin viikon kuluttua hoidon aloittamisesta ja sen jälkeen kerran kuukaudessa seuraavien kahden kuukauden ajan QTc-ajan pidentymisen arvioimiseksi. Tavanomaista tiheämpää EKG-seurantaa suositellaan, jos potilaalla on synnynnäinen pitkä QT-oireyhtymä, kongestiivista sydämen vajaatoimintaa, poikkeavat elektrolyyttiarvot tai potilas käyttää QT-aikaa tunnetusti pidentäviä lääkevalmisteita. Jos EKG:ssä todetaan poikkeavuuksia, se tulee rekisteröidä uudelleen. Poikkeavuudet tulee hoitaa viipymättä, ja annosmuutoksia tulee harkita (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

#### Lihaksiin liittyvät haittatapahtumat

Tutkimuksessa 1 lihasspasmeja havaittiin 22,6 %:lla potilaista, joita hoidettiin Daurismo-valmisteen ja LDAC:n yhdistelmällä, ja 4,8 %:lla pelkkää LDAC-hoitoa saaneista potilaista.

Kaikille Daurismo-hoidon aloittaville potilaille on kerrottava lihaksiin liittyvien haittatapahtumien riskistä. Heitä on kehoitettava ilmoittamaan viipymättä Daurismo-hoidon aikana esiintyvistä tuntemattomasta syystä johtuvasta lihaskivusta, lihasten arkuudesta tai heikkoudesta tai jos oireet jatkuvat hoidon lopettamisen jälkeen.

Seerumin kreatiinikinaasi tulee määrittää ennen Daurismo-hoidon aloittamista ja sen jälkeen kliinisen tarpeen mukaan (esim. jos raportoidaan lihasoireista tai niiden merkeistä). Kreatiinikinaasin vaikeasteisen suurenemisen hoito perustuu tavanomaisiin hoitokäytäntöihin ja asiaan liittyviä hoito-ohjeita suositellaan noudattamaan. Annosmuutoksia tai haittavaikutusten hallintaa koskevia suosituksia tulee noudattaa (ks. kohta 4.2).

## Munuaisten vajaatoiminta

Potilaita, joilla on jo munuaisten vajaatoimintaa tai munuaisten toimintahäiriöiden riskitekijöitä, tulee seurata tarkoin. Munuaisten toiminta tulee tutkia ennen Daurismo-hoidon aloittamista ja vähintään kerran viikossa ensimmäisen hoitokuukauden ajan. Elektrolyyttejä ja munuaisten toimintaa tulee seurata kerran kuukaudessa hoidon koko keston ajan (ks. kohta 4.2).

## Apuaineet

### *Laktoosi-intoleranssi*

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

### *Natriumsisältö*

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset glasdegibin farmakokinetiikkaan

CYP3A4 vastaa *in vitro* valtaosin glasdegibin poistamisesta ja osallistuu muiden vähäisempien oksidatiivisten metaboliittien muodostumiseen. Lisäksi CYP2C8:lla ja UGT1A9:llä on vähäisempi osuus glasdegibin metaboliassa.

### *Glasdegibin pitoisuutta plasmassa mahdollisesti suurentavat lääkeaineet*

#### CYP3A4:n estäjät

Kun terveille tutkittaville annettiin voimakasta CYP3A4:n estäjää ketokonatsolia annostuksella 400 mg kerran päivässä 7 päivän ajan, suun kautta otetun 200 mg:n glasdegibikerta-annoksen pitoisuus-aikakuvaajan alla oleva pinta-ala ( $AUC_{inf}$ , keskiarvo) suureni 2,4-kertaiseksi ja maksimipitoisuus plasmassa ( $C_{max}$ ) suureni 40 %. Voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (esim. bosepreviiri, kobisistaatti, konivaptaani, itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, telapreviiri, troleandomysiini, vorikonatsoli, ritonaviiri, greippihedelmä tai greippimehu) samanaikaisessa käytössä tulee olla varovainen, koska glasdegibin pitoisuus plasmassa voi suurentua. Vaihtoehtoisen lääkevalmisteen, joka ei estä CYP3A4-entsyymiä tai estää sitä minimaalisesti, käyttöä suositellaan mahdollisuuksien mukaan (ks. kohta 4.4).

### Mahan pH:ta muuttavat lääkevalmisteet

Glasdegibin ottaminen 100 mg:n kerta-annoksena paastotilassa yhdessä protonipumpun estäjä rabepratsolin useiden annosten kanssa ei muuttanut glasdegibin altistusta plasmassa ( $AUC_{inf}$ -suhde: 100,6 %). Glasdegibin samanaikainen käyttö mahan happamuutta vähentävien lääkeaineiden (mukaan lukien protonipumpun estäjien,  $H_2$ -reseptorin salpaajien ja paikallisesti vaikuttavan antasidien) kanssa on sallittua.

### *Glasdegibin pitoisuutta plasmassa mahdollisesti pienentävät lääkeaineet*

#### CYP3A4:n induktorit

Kun terveille tutkittaville annettiin voimakasta CYP3A4:n induktoria rifampisiinia annostuksella 600 mg kerran päivässä 11 päivän ajan, 100 mg:n glasdegibikerta-annoksen  $AUC_{inf}$  (keskiarvo) pieneni 70 % ja  $C_{max}$  pieneni 35 %. Voimakkaiden CYP3A4:n induktorien (esim. rifampisiini, karbamatsepiini, entsalutamidi, mitotaani, fenytoiini ja mäkikuisma) samanaikaista käyttöä tulee välttää, koska ne todennäköisesti pienentävät glasdegibin pitoisuutta plasmassa.

Fysiologiaan perustuvalla farmakokineettisellä mallinnuksella tehdyt simulaatiot viittasivat siihen, että käytettäessä efavirensia (kohtalainen CYP3A4:n induktori) samanaikaisesti glasdegibin kanssa, glasdegibin  $AUC_{inf}$  pieneni 55 % ja  $C_{max}$  pieneni 25 %. Kohtalaisten CYP3A4:n induktorien (esim. bosentaani, efavirensi, etraviriini, modafiniili, nafsilliini) samanaikaista käyttöä tulee välttää, koska



myös ne voivat pienentää glasdegibin pitoisuutta plasmassa (ks. kohta 4.4). Jos kohtalaisten CYP3A4:n induktorien samanaikaista käyttöä ei voida välttää, Daurismo-annosta tulee suurentaa (ks. kohta 4.2).

### Glasdegibin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

#### *Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset*

##### QT-aikaa tunnetusti pidentävät lääkevalmisteet

Glasdegibi voi pidentää QT-aikaa. Siksi glasdegibin samanaikaista käyttöä sellaisten muiden lääkevalmisteiden kanssa, jotka tunnetusti pidentävät QT-aikaa tai aiheuttavat kääntyvien kärkeen takykardiaa, tulee harkita tarkoin (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

##### *Lääkeaineiden kuljettajaproteiinit*

*In vitro* -tutkimukset osoittivat, että glasdegibi voi kliinisesti merkityksellisinä pitoisuuksina estää P-glykoproteiinin (P-gp, maha-suolikanavassa) ja rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP, systeemisesti ja maha-suolikanavassa) välityksellä tapahtuvaa kuljetusta. Siksi P-gp:n substraatteja (esim. digoksiini) tai BCRP:n substraatteja, joilla on kapea terapeuttinen indeksi, tulee käyttää varoen yhdistelmänä glasdegibin kanssa.

##### *Kuljettajaproteiinien estymistä koskevat in vitro -tutkimukset*

*In vitro* -tutkimukset osoittivat, että glasdegibi saattaa kliinisesti merkityksellisinä pitoisuuksina estää kuljettajaproteiineja (MATE)1 ja MATE2K.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy miehillä ja naisilla

Jos Daurismo-valmistetta käytetään naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi, heitä tulee neuvoa välttämään raskaaksi tulemistä. Naispotilaat, jotka voivat tulla raskaaksi, on ennen hoidon aloittamista tutkittava sen varmistamiseksi, että he eivät ole raskaana. Jos potilas tulee raskaaksi Daurismo-hoidon aikana, potilaalle tulee kertoa sikiölle aiheutuvasta mahdollisesta riskistä.

Perustuen Daurismo-valmisteen vaikutusmekanismiin ja eläimillä tehtyihin alkion ja sikiön kehitystutkimuksiin raskaana olevalle naiselle annettu Daurismo voi vahingoittaa sikiötä. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi ja käyttävät tätä lääkevalmistetta, tulee käyttää aina tehokasta ehkäisyä Daurismo-hoidon aikana ja vähintään 30 päivän ajan viimeisen annoksen ottamisen jälkeen. Jos potilas tulee raskaaksi tai hän epäilee tulleensa raskaaksi Daurismo-hoidon aikana tai 30 päivän aikana viimeisen annoksen jälkeen, hänen on ilmoitettava siitä heti lääkärille (ks. kohta 4.4).

#### *Miehet*

Glasdegibi saattaa erittyä siemennesteeseen. Miespotilaat eivät saa luovuttaa siemennestettä Daurismo-hoidon aikana eivätkä vähintään 30 päivään viimeisen annoksen ottamisen jälkeen. Miespotilaille, joilla on naiskumppani, on kerrottava siemennesteen välityksellä tapahtuvasta mahdollisesta altistumisriskistä. Heitä on myös kehoitettava käyttämään aina tehokasta ehkäisyä, kuten kondomia (sekä spermisidiä, jos sitä on saatavissa), myös vasektomian jälkeen, jotta vältetään raskaana olevan kumppanin tai kumppanin, joka voi tulla raskaaksi, altistus Daurismo-hoidon aikana ja vähintään 30 päivän ajan viimeisen annoksen jälkeen. Miespotilaiden on ilmoitettava heti lääkärille, jos heidän kumppaninsa tulee raskaaksi Daurismo-hoidon aikana tai 30 päivän kuluessa viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohta 4.4).

### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja Daurismo-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Perustuen Daurismo-valmisteen vaikutusmekanismiin ja eläimillä tehtyihin alkion ja sikiön kehitystutkimuksiin raskauden aikana käytetty glasdegibi voi vahingoittaa sikiötä (ks. kohta 5.3). Daurismo-valmistetta ei saa käyttää

raskauden aikana. Myöskään naisten, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä, ei pidä käyttää sitä (ks. kohta 4.4).

### Imetys

Glasdegibin vaikutusta ihmisen rintamaidon tuotantoon, sen erittymistä rintamaitoon tai vaikutuksia rintaruokittuun lapseen ei ole tutkittu. Ei tiedetä, erittyvätkö glasdegibi tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Rintaruokituille lapsille glasdegibistä mahdollisesti aiheutuvien vakavien haittavaikutusten vuoksi rintaruokintaa ei suositella Daurismo-hoidon aikana eikä vähintään viikkoon viimeisen annoksen ottamisen jälkeen (ks. kohta 5.3).

### Hedelmällisyys

Turvallisuutta koskevien prekliinisten havaintojen perusteella glasdegibi voi heikentää miesten lisääntymiskykyä. Miesten on ennen Daurismo-hoidon aloittamista pyydettävä tietoa toimenpiteistä hedelmällisyyden säilyttämiseksi. Daurismo voi vaikutusmekanisminsa perusteella heikentää naisten hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Daurismo-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Ajamisessa ja koneiden käytössä on kuitenkin oltava varovainen, jos potilaalla on Daurismo-hoidon aikana väsymystä tai muita normaaliin reaktiokykyyn vaikuttavia oireita (esim. lihaskrampeja, kipua, pahoinvointia).

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Daurismo-valmisteen yleinen turvallisuusprofiili perustuu kliinisiin tutkimuksiin, mukaan lukien tutkimuksessa 1 mukana olleista 84 potilaasta saatuihin tietoihin. Potilaat sairastivat akuuttia myelooista leukemiaa (N = 75) ja suuren riskin myelodysplastista oireyhtymää (N = 9). Daurismo-altistuksen mediaani koko tietoaineistossa oli 75,5 vuorokautta.

Daurismo-hoitoa saaneilla potilailla yleisimmin ( $\geq 20\%$ ) raportoituja haittavaikutuksia olivat anemia (45,2 %), verenvuodot (45,2 %), kuumeinen neutropenia (35,7 %), pahoinvointi (35,7 %), heikentynyt ruokahalu (33,3 %), väsymys (30,9 %), lihasspasmit (30,9 %), trombositopenia (30,9 %), kuume (29,7 %), ripuli (28,5 %), keuhkokuume (28,5 %), makuhäiriö (26,1 %), perifeerinen edeema (26,1 %), ummetus (25,0 %), vatsakipu (25,0 %), ihottuma (25,0 %), dyspnea (25,0 %), oksentelu (21,4 %) ja painon lasku (20,2 %).

Daurismo-hoitoa saaneilla potilailla yleisimmin raportoidut annoksen pienentämiseen johtaneet haittavaikutukset olivat lihasspasmit (4,7 %), väsymys (3,5 %), kuumeinen neutropenia (3,5 %), anemia (2,3 %), trombositopenia (2,3 %) ja sydänsähkökäyrässä todettu pidentynyt QT-aika (2,3 %). Daurismo-hoitoa saaneilla potilailla yleisimmin raportoidut hoidon pysyvään lopettamiseen johtaneet haittavaikutukset olivat keuhkokuume (5,9 %), kuumeinen neutropenia (3,5 %) ja pahoinvointi (2,3 %).

### Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 6 on esitetty Daurismo-valmisteen käytössä raportoidut haittavaikutukset. Haittavaikutukset luetellaan elinjärjestelmittäin ja esiintyvyyden luokittain. Esiintyvyyden luokat määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ) ja yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintyvyyden luokassa haittavaikutuksen kaikkien vaikeusasteiden esiintyvyyden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 6. Kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset (N = 84)**

Elinjärjestelmä	Suositeltu termi	Kaikki vaikeusasteet		
		Esiintymistiheys	Kaikki vaikeusasteet (%)	Vaikeusaste $\geq 3$ (%)
Infektiot	Keuhkokuume	Hyvin yleinen	28,5	23,8
	Sepsis	Yleinen	5,9	5,9
	Virtsatieinfektio	Yleinen	5,9	1,1
Veri ja imukudos	Anemia	Hyvin yleinen	45,2	41,6
	Kuumeinen neutropenia	Hyvin yleinen	35,7	35,7
	Trombosytopenia	Hyvin yleinen	30,9	30,9
	Neutropenia	Hyvin yleinen	15,4	11,9
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Heikentynyt ruokahalu	Hyvin yleinen	33,3	3,5
Hermosto	Makuhäiriö <sup>a</sup>	Hyvin yleinen	26,1	0,0
Sydän	Sydänsähkökäyrässä todettava pidentynyt QT-aika <sup>b</sup>	Yleinen	8,3	3,5
	Eteisvärinä	Yleinen	7,1	2,3
Verisuonisto	Verenvuodot <sup>c</sup>	Hyvin yleinen	45,2	11,9
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus	Hyvin yleinen	25,0	7,1
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Hyvin yleinen	35,7	2,3
	Ripuli	Hyvin yleinen	28,5	4,7
	Ummetus	Hyvin yleinen	25,0	1,1
	Vatsakipu <sup>d</sup>	Hyvin yleinen	25,0	0,0
	Oksentelu	Hyvin yleinen	21,4	2,3
	Stomatiitti	Yleinen	4,7	0,0
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma <sup>e</sup>	Hyvin yleinen	25,0	2,3
	Alopesia	Hyvin yleinen	10,7	0,0
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihasspasmit <sup>f</sup>	Hyvin yleinen	30,9	5,9
	Nivelkipu	Hyvin yleinen	11,9	0,0
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys	Hyvin yleinen	30,9	14,2
	Painon lasku	Hyvin yleinen	20,2	2,3
	Kuume	Hyvin yleinen	29,7	2,3
	Perifeerinen edeema	Hyvin yleinen	26,1	0,0
Tutkimukset	Pienentynyt verihiutalemäärä	Hyvin yleinen	16,6	16,6
	Pienentynyt veren valkosolumäärä	Hyvin yleinen	15,4	13,0
	Pienentynyt neutrofiilimäärä	Hyvin yleinen	13,0	13,0

<sup>a</sup>. Makuhäiriö sisältää seuraavat suositellut termit: makuhäiriö, makuaistin puute.

<sup>b</sup>. Sydänsähkökäyrässä todettava pidentynyt QT-aika sisältää seuraavat suositellut termit: sydänsähkökäyrässä todettava pidentynyt QT-aika, kammiotakykardia.

<sup>c</sup>. Verenvuoto sisältää seuraavat suositellut termit: petekiat, nenäverenvuoto, ruhjevamma, hematooma, kallonsisäinen verenvuoto, purppura, peräsuolen verenvuoto, peräaukon verenvuoto, ekkymoosit, maha-suolikanavan verenvuoto, ienverenvuoto, verivirtsaisuus, verenvuoto, suun verenvuoto, aivoverenvuoto, sidekalvon verenvuoto, silmän ruhjevamma, silmän verenvuoto, mahalaukun verenvuoto, verioksentelu, veriyskös, peräpukamien verenvuoto, implantaattikohtaan hematooma, mustelma pistoskohdassa, retroperitoneaalinen hematooma, lukinkalvonalainen verenvuoto, tromboottinen trombosytopeninen purppura, verenvuoto henkitorvessa, virtsaputken verenvuoto.

<sup>d</sup>. Vatsakipu sisältää seuraavat suositellut termit: vatsakipu, ylävatsakipu, alavatsakipu.

<sup>e</sup>. Ihottuma sisältää seuraavat suositellut termit: punoitus, kutina, ihottuma, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, kutiseva ihottuma.

<sup>f</sup> Lihasspasmit sisältävät seuraavat suositellut termit: tahattomat lihassupistukset, lihasspasmit, lihaskireys, lihaksiin ja luihin liittyvä kipu, lihassärky.

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Lihasspasmit*

Tutkimuksessa 1 lihasspasmeja (kaikkia vaikeusasteita) raportoitiin 22,6 %:lla potilaista Daurismo-valmistetta ja LDAC-hoitoa saaneessa ryhmässä verrattuna 4,8 %:iin potilaista pelkästään LDAC-hoitoa saaneessa ryhmässä. Vaikeusasteiden 3 ja 4 lihasspasmeja raportoitiin 4,7 %:lla potilaista Daurismo-valmistetta ja LDAC-hoitoa saaneessa ryhmässä, mutta ei yhdelläkään potilaalla pelkästään LDAC-hoitoa saaneessa ryhmässä.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta](#).

## **4.9 Yliannostus**

Daurismo-valmisteelle ei ole spesifistä vasta-ainetta. Daurismo-yliannostusta tulee hoitaa oireenmukaisesti ja EKG:tä tulee seurata.

Glasdegibia on annettu kliinisissä tutkimuksissa annokseen 640 mg/vrk saakka. Annosta rajoittavana toksisuutena raportoitiin pahoinvointia, oksentelua, elimistön kuivumista, hypotensiota, väsymystä, huimausta, hypoksiaa, pleuraeffuusiota ja raajojen turvotusta.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: solunsalpaajat, muut syöpälääkkeet, ATC-koodi: L01XJ03

#### Vaikutusmekanismi

Glasdegibi on Hedgehog-signaalintireitin estäjä, joka sitoutuu smoothed-transmembraaniproteiiniin (SMO), mikä puolestaan johtaa GLI (Glioma-Associated Oncogene) -transkriptiotekijän aktiivisuuden vähenemiseen ja alavirran reitin signaalinvälityksen heikkenemiseen. Hedgehog-signaalintireittiä tarvitaan ylläpitämään leukeemista kantasolupopulaatiota (LSC), joten glasdegibin sitoutuminen SMO:hon ja SMO:n esto vähentävät GLI1-pitoisuutta AML-soluissa ja AML-solujen kykyä aiheuttaa leukemiaa. Hedgehog-signaalintireitti liittyy myös resistenssiin solunsalpaajille ja kohdennetulle hoidolle. AML:n prekliinisessä mallissa glasdegibi yhdistelmänä LDAC:n kanssa esti kasvaimen koon kasvua enemmän kuin glasdegibi tai LDAC yksinään. Yhdistelmän vaikutusmekanismia ei kuitenkaan tunneta täysin.

#### Sydämen elektrofysiologia

Daurismo-hoitoa supratherapeuttisina annoksina > 270 mg saaneilla potilailla on havaittu syketaajuudella korjatun QT-ajan (QTc) pitenemistä. Glasdegibin annon vaikutusta korjattuun QT-aikaan arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumevalmisteella ja avoimella moksifloksasiinihoidolla kontrolloidussa kerta-annoksilla toteutetussa neljän ryhmän vaihtovuoroisessa tutkimuksessa, jossa oli mukana 36 tervettä tutkittavaa. Therapeuttisilla pitoisuuksilla plasmassa (toteutettiin 150 mg:n kerta-annoksella) suurin lumelääke- ja lähtötilannesovitetun korjatun QT-ajan muutos oli 8,03 ms (90 %:n luottamusväli: 5,85–10,22 ms). Therapeuttiseen pitoisuuteen nähden noin kaksinkertaisilla pitoisuuksilla (supratherapeuttinen, toteutettiin 300 mg:n kerta-annoksella) QTc-ajan muutos oli 13,43 ms (95 %:n luottamusväli: 11,25–15,61 ms). Moksifloksasiinia

(400 mg) käytettiin positiivisena vertailuvalmisteena, ja sen käytössä QTc-ajan keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli 13,87 ms. Yksikään tutkittavista ei täyttänyt absoluuttisen korjatun QT-ajan  $\geq 480$  ms kategorista kriteeriä eikä korjattu QT-aika pidentynyt  $\geq 30$  ms lähtötilanteesta minkään hoidon saamisen jälkeen. Yhtäkään EKG-poikkeavuutta ei pidetty kliinisesti merkittävänä eivätkä tutkijat raportoineet niitä haittatapahtumina (ks. kohta 4.4).

Kerta-annoksen ja toistuvan annon jälkeen kerättiin lisäksi kolmen EKG-rekisteröintien sarja, jotta yksinään käytetyn glasdegibin (5–640 mg kerran päivässä) vaikutusta korjattuun QT-aikaan voitiin arvioida 70:llä edennyttä syöpää sairastavalla potilaalla. Altistus-vasteanalyysin perusteella QTc-ajan arvioitu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli 5,30 ms (95 %:n luottamusväli: 4,40–6,24 ms) havaitulla vakaan tilan keskimääräisellä huippupitoisuudella ( $C_{max}$ ) sen jälkeen, kun annettiin suositusannostusta 100 mg glasdegibia kerran päivässä.

### Kliininen teho ja turvallisuus

Daurismo-valmistetta yhdistelmänä matala-annoksisen sytarabiinin (LDAC) kanssa tutkittiin satunnaistetussa, avoimessa, vaiheen 2 monikeskustutkimuksessa (tutkimus 1) yhteensä 132 potilaalla, joista 116 potilasta sairasti aiemmin hoitamaton *de novo* tai sekundaarista akuuttia myelooista leukemiaa (AML). Potilaat eivät olleet soveltuvia intensiiviseen solunsalpaajahoittoon, mikä määriteltiin vähintään yhden seuraavista kriteereistä täyttymisenä: a) ikä  $\geq 75$  vuotta, b) vaikeasteinen sydänsairaus, c) lähtötilanteen ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -toimintakykyluokka 2 tai d) seerumin kreatiniinipitoisuus  $> 1,3$  mg/dl lähtötilanteessa. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan Daurismo-valmisteen (100 mg suun kautta kerran päivässä) ja LDAC:n (20 mg ihon alle kaksi kertaa päivässä 28 päivän pituisen hoitosyklin päivinä 1–10) yhdistelmää (n = 78) tai LDAC-hoitoa yksinään (n = 38) 28 päivän pituisina hoitosykleinä, kunnes sairaus eteni tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Potilaat ositettiin satunnaistamisen yhteydessä sytogeneetiikkaan perustuvien riskin ennustetekijöiden mukaan (pieni/keskisuuri tai suuri riski).

Potilaiden lähtötilanteen demografiset tiedot ja sairauteen liittyvät ominaisuudet on esitetty taulukossa 7. Lähtötilanteen demografiset tiedot ja sairauteen liittyvät ominaisuudet olivat hoitoryhmissä keskenään tasapainossa. Kummassakin ryhmässä 40 %:lla AML-potilaista sytogeneettinen riski oli suuri ja 60 %:lla sytogeneettinen riski oli pieni/keskisuuri.

Teho määriteltiin kokonaiselinajan (OS, aika satunnaistamispäivästä mistä syystä tahansa tapahtuneeseen kuolemaan) pitenemisenä Daurismo-valmistetta ja LDAC-hoitoa saaneessa ryhmässä verrattuna pelkkää LDAC-hoitoa saaneeseen ryhmään. Kun seuranta-ajan mediaani oli noin 20 kuukautta ja 81 % kuolemista todettu, Daurismo-valmisteen ja LDAC:n yhdistelmä oli AML-potilailla parempi verrattuna LDAC-hoittoon yksinään (kuva 1). Tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 8.

**Taulukko 7. AML-potilaiden lähtötilanteen demografiset tiedot ja sairauteen liittyvät ominaisuudet**

Demografiset tiedot ja sairauteen liittyvät ominaisuudet	Daurismo yhdessä LDAC:n kanssa (N = 78)	LDAC yksinään (N = 38)
<b>Demografiset tiedot</b>		
<b>Ikä</b> Mediaani (minimi, maksimi) vuotta ≥ 75 vuotta N (%)	77 (64, 92) 48 (62)	76 (58, 83) 23 (61)
<b>Sukupuoli, N (%)</b> Mies Nainen	59 (76) 19 (24)	23 (61) 15 (39)
<b>Etninen tausta, N (%)</b> Valkoihoinen Mustaihoinen tai afroamerikkalainen Aasialainen	75 (96) 1 (1) 2 (3)	38 (100) 0 (0) 0 (0)
<b>Sairauteen liittyvät ominaisuudet</b>		
<b>Sairaushistoria, N (%)</b> <i>De novo</i> AML Sekundaarinen AML	38 (49) 40 (51)	18 (47) 20 (53)
<b>Aiempi hypometyloivien lääkeaineiden (desitabiini tai atsasitiidiini) käyttö, N (%)</b>	11 (14)	6 (16)
<b>ECOG-toimintakykyluokka<sup>a</sup>, N (%)</b> 0–1 2	36 (46) 41 (53)	20 (53) 18 (47)
<b>Sytogeneettinen riski, N (%)</b> Pieni/keskisuuri Suuri	49 (63) 29 (37)	21 (55) 17 (45)
<b>Vaikea sydänsairaus lähtötilanteessa, N (%)</b>	52 (67)	20 (53)
<b>Seerumin kreatiniinipitoisuus lähtötilanteessa &gt; 1,3 mg/dl, N (%)</b>	15 (19)	5 (13)

Lyhenteet: AML = akuutti myeloinen leukemia, LDAC (low-dose cytarabine) = matala-annoksinen sytarabiini, ECOG-toimintakykyluokka = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, N = potilaiden lukumäärä.

<sup>a</sup>. Daurismo-valmisteen ja LDAC:n yhdistelmää saaneessa ryhmässä yhden potilaan lähtötilanteen ECOG-toimintakykyluokkaa ei raportoitu.

**Taulukko 8. AML - tehoa koskevat tulokset tutkimuksessa 1**

Päätetapahtuma/tutkimuspopulaatio	Daurismo yhdessä LDAC:n kanssa	LDAC yksinään
<b>Kokonaiselinaika (OS) AML-tutkimuspopulaatiossa</b>	N = 78	N = 38
Elinajan mediaani, kuukautta (95 %:n luottamusväli)	8,3 (4,7–12,2)	4,3 (1,9–5,7)
Riskitiheyksien suhde (HR) (95 %:n luottamusväli) <sup>a</sup>	0,463 (0,299–0,717)	
p-arvo <sup>b</sup>	0,0002	
<b>Kokonaiselinaika (OS) <i>de novo</i> AML-tutkimuspopulaatiossa</b>	N = 38	N = 18
Elinajan mediaani, kuukautta (95 %:n luottamusväli)	6,6 (3,7–12,4)	4,3 (1,3–10,7)
Riskitiheyksien suhde (HR) (95 %:n luottamusväli) <sup>a</sup>	0,670 (0,362–1,239)	
p-arvo <sup>b</sup>	0,0991	

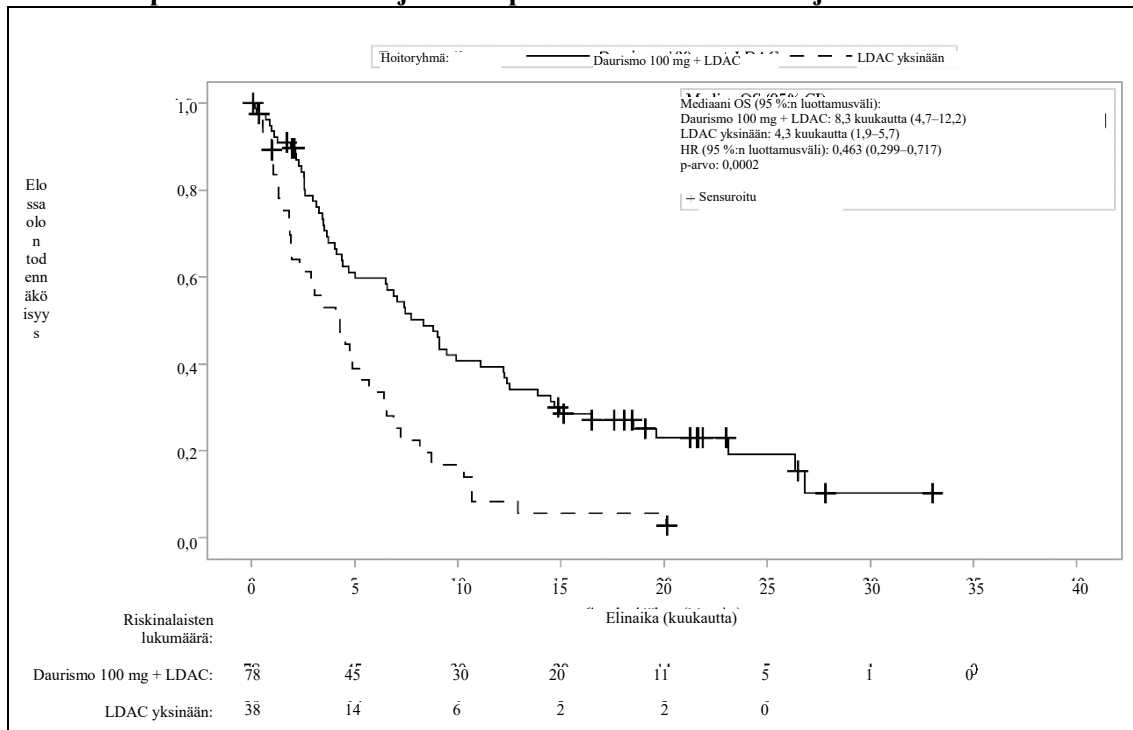
Päätetapahtuma/tutkimuspopulaatio	Daurismo yhdessä LDAC:n kanssa	LDAC yksinään
<b>Kokonaiselinaika (OS) sekundaarinen AML -tutkimuspopulaatioissa</b>	N = 40	N = 20
Elinajan mediaani, kuukautta (95 %:n luottamusväli)	9,1 (4,4–16,5)	4,1 (1,5–6,4)
Riskitiheyksien suhde (HR) (95 %:n luottamusväli) <sup>a</sup>	0,287 (0,151–0,548)	
p-arvo <sup>b</sup>	< 0,0001	
<b>Pienen/keskisuuren sytogeneettisen riskin ryhmä</b>	N = 49	N = 21
Elinajan mediaani, kuukautta (95 %:n luottamusväli)	11,1 (7,1–14,9)	4,4 (1,8–8,7)
Riskitiheyksien suhde (HR) (95 %:n luottamusväli) <sup>a</sup>	0,417 (0,233–0,744)	
p-arvo <sup>b</sup>	0,0011	
<b>Suuren sytogeneettisen riskin ryhmä</b>	N = 29	N = 17
Elinajan mediaani, kuukautta (95 %:n luottamusväli)	4,4 (3,4–9,1)	3,1 (1,1–6,4)
Riskitiheyksien suhde (HR) (95 %:n luottamusväli) <sup>a</sup>	0,528 (0,273–1,022)	
p-arvo <sup>b</sup>	0,0269	

Lyhenteet: AML = akuutti myeloinen leukemia, LDAC (low-dose cytarabine) = matala-annoksinen sytarabiini, N = potilaiden lukumäärä.

a. Riskitiheyksien suhde (Daurismo-valmisteen ja LDAC:n yhdistelmä/LDAC yksinään) perustuu Coxin suhteellisten riskien malliin, joka on ositettu ennusteen mukaisesti.

b. Ositetulla log-rank-testillä saatu 1-tahoinen p-arvo perustuu sytogeneettiseen riskiin.

**Kuva 1. Kaplan-Meierin kuvaaja AML-potilaiden kokonaiselinajasta**



Lyhenteet: LDAC (low-dose cytarabine) = matala-annoksinen sytarabiini, OS = kokonaiselinaika, HR = riskitiheyksien suhde.

Kokonaiselinaika piteni yhdenmukaisesti sytogeneettisen riskin mukaan ennalta määritellyissä alaryhmissä.

Tutkijan raportoiman vasteen perusteella AML-potilaat saivat täydellisen vasteen (määritelmä: absoluuttinen neutrofiilimäärä  $\geq 1 \times 10^9/l$ , verihitalemäärä  $\geq 100 \times 10^9/l$ , luuytimessä  $< 5 \%$  blastisoluja, verensiirroista riippumaton eikä ekstramedullaarista tautia) lukumääräisesti useammin Daurismo-valmistetta ja LDAC-hoitoa saaneessa ryhmässä (17,9 %; 95 %:n luottamusväli: 9,4–26,5 %) verrattuna pelkkää LDAC-hoitoa saaneeseen ryhmään (2,6 %; 95 %:n luottamusväli: 0,0–7,7 %).

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Daurismo-valmisteen käytöstä akuutin myelooisen leukemian hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 100 mg:n glasdegibikerta-annoksen jälkeen nopeasti, mediaaniaika huippupitoisuuden saavuttamiseen ( $T_{max}$ ) on 2 tuntia. Kun toistuvia annoksia 100 mg kerran päivässä otettiin vakaaseen tilaan saakka, glasdegibin  $T_{max}$  (mediaani) oli noin 1,3–1,8 tuntia.

### Ruoan vaikutus

Suun kautta otettujen glasdegibitablettien keskimääräinen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 77,1 % verrattuna laskimoon annosteltuun valmisteeseen. Glasdegibin ottaminen runsasrasvaisen, runsaasti kaloreita sisältävän aterian kanssa pienensi altistusta ( $AUC_{inf}$ ) 16 % verrattuna paastoon yön yli. Ruoalla ei katsota olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta glasdegibin farmakokinetiikkaan. Glasdegibi voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Kun syöpäpotilaat ottivat 100 mg:n glasdegibiannoksia kerran päivässä, glasdegibin  $C_{max}$ -arvon keskiarvo (variaatiokerroin, % CV) oli 1 252 ng/ml (44 %) ja  $AUC_{tau}$  (variaatiokerroin, % CV) oli 17 210 ng•h/ml (54 %).

### Jakautuminen

Glasdegibi sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin 91 % *in vitro*. Kun hematologisia syöpiä sairastaville potilaille annettiin 100 mg:n kerta-annos glasdegibia, näennäisen jakautumistilavuuden ( $V_z/F$ ) keskiarvo (% CV) oli 188 (20) l.

### Biotransformaatio

Glasdegibin pääasialliset metaboliareitit olivat N-demetylaatio, glukuronidaatio, oksidaatio ja dehydrogenaatio. Plasmassa glasdegibin N-desmetyylimetaboliitin osuus oli 7,9 % ja N-glukuronidimetaboliitin osuus oli 7,2 % verenkierrassa olevasta radioaktiivisuudesta. Kunkin muun metaboliitin osuus oli  $< 5 \%$  verenkierrassa olevasta radioaktiivisuudesta.

#### *In vitro -yhteisvaikutustutkimukset*

##### *CYP-entsyymien esto ja induktio in vitro*

*In vitro* -tutkimukset osoittivat, että glasdegibi ei ole CYP1A2:n, CYP2B6:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n, CYP2C19:n, CYP2D6:n ja CYP3A4/5:n estäjä kliinisesti merkityksellisillä pitoisuuksilla. *In vitro* -tutkimukset osoittivat, että glasdegibi ei ole CYP1A2:n, CYP2B6:n tai CYP3A4:n induktori kliinisesti merkityksellisillä pitoisuuksilla.

##### *In vitro -tutkimukset UGT:n estoa koskien*

*In vitro* -tutkimukset osoittivat, että glasdegibi ei ole uridiinidifosfaattiglukuronosyylitransferaasi (UGT) 1A4:n, UGT1A6:n, UGT2B7:n ja UGT2B15:n estäjä kliinisesti merkityksellisillä



pitoisuuksilla. Glasdegibi voi estää UGT1A1:tä ja mahdollisesti UGT1A9:ää, mutta kliinisesti merkittäviä lääkkeiden yhteisvaikutuksia ei odoteta ilmenevän.

#### *In vitro -tutkimukset orgaanisten anionien ja kationien kuljettajien estoa koskien*

*In vitro* -tutkimukset osoittivat, että glasdegibi ei ole orgaanisen anionin kuljettajapolypeptidin (OATP) 1B1:n, OATP1B3:n, orgaanisen anionin kuljettajan (OAT) 1:n, OAT3:n, orgaanisen kationin kuljettajan (OCT) 2:n estäjä kliinisesti merkityksellisillä pitoisuuksilla.

#### Eliminaatio

Potilaan ottaman 100 mg:n glasdegibikerta-annoksen jälkeen glasdegibin puoliintumisajan keskiarvo ( $\pm$  keskihajonta) plasmassa oli  $17,4 \pm 3,7$  tuntia. Suun kautta tapahtuneessa toistuvassa annossa puhdistuman geometrinen keskiarvo oli 6,45 l/h. Terveiden tutkittavien suun kautta ottaman radioaktiivisesti leimatun 100 mg:n annoksen jälkeen virtsassa todettiin keskimäärin 48,9 % annetusta radioaktiivisuudesta ja ulosteesta todettiin keskimäärin 41,7 % annetusta radioaktiivisuudesta. Annetun radioaktiivisuuden keskimääräinen koko massatase eritteissä oli 90,6 %. Ihmisen plasmassa pääasiallinen komponentti oli muuttumaton glasdegibi, jota oli 69,4 % koko lääkkeeseen liittyvästä materiaalista. Muuttumatonta glasdegibia havaittiin virtsassa 17,2 % ja ulosteessa 19,5 % annoksesta.

#### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Vakaassa tilassa glasdegibin systeeminen altistus ( $C_{\max}$  ja  $AUC_{\text{tau}}$ ) lisääntyi suhteessa annokseen, kun annostus oli 5–600 mg kerran päivässä.

#### Erityisryhmät

##### *Maksan vajaatoiminta*

Farmakokineettisestä tutkimuksesta saadut tiedot ovat osoittaneet, että glasdegibin kokonaisaltistus plasmassa ( $AUC_{\text{inf}}$  ja  $C_{\max}$ ) oli samankaltainen tutkittavilla, joilla oli normaali maksan toiminta tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B). Sen sijaan vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka C) sairastavilla tutkittavilla  $AUC_{\text{inf}}$ -arvon geometrinen keskiarvo oli 24 % pienempi ja  $C_{\max}$ -arvon geometrinen keskiarvo oli 42 % pienempi verrattuna tutkittaviin, joilla oli normaali maksan toiminta. Sitoutumattoman glasdegibin altistus (sitoutumaton  $AUC_{\text{inf}}$ ) suureni 18 % keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla ja 16 % vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna tutkittaviin, joilla oli normaali maksan toiminta. Sitoutumattoman glasdegibin maksimialtistus (sitoutumaton  $C_{\max}$ ) suureni 1 % keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla ja pieneni 11 % vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna tutkittaviin, joilla oli normaali maksan toiminta. Näiden muutosten ei katsota olevan kliinisesti merkittäviä.

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Tiedot farmakokineettisestä tutkimuksesta, jossa tutkittavilla oli eriasteista munuaisten vajaatoimintaa, osoittavat glasdegibin kokonaisaltistuksen ( $AUC_{\text{inf}}$ ) suurentuneen 105 % keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (eGFR 30 – < 60 ml/min) ja 102 % vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (eGFR < 30 ml/min) verrattuna tutkittaviin, joilla oli normaali munuaisten toiminta (eGFR  $\geq$  90 ml/min). Glasdegibin maksimialtistus ( $C_{\max}$ ) suureni 37 % keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ja 20 % vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna tutkittaviin, joilla oli normaali munuaisten toiminta. Näiden muutosten ei katsota olevan kliinisesti merkittäviä.

##### *Iäkkäät*

Daurismo-valmisteen ja LDAC:n yhdistelmällä hoitoa saaneista potilaista (n = 88, tutkimus 1) 97,7 % oli vähintään 65-vuotiaita ja 60,2 % oli vähintään 75-vuotiaita. Tutkimuksessa 1 ei ollut mukana riittävästi alle 65-vuotiaita potilaita, jotta voitaisiin selvittää, oliko raportoiduissa haittavaikutuksissa eroa yli 65-vuotiaisiin verrattuna.

*Ikä, etninen tausta, sukupuoli ja paino*

Alle 65-vuotiaista potilaista on vain vähän tietoja saatavilla. Populaatiofarmakokineettiset analyysit aikuisista potilaista (n = 269) osoittavat, että ikä, sukupuoli, etninen tausta tai paino eivät vaikuta kliinisesti merkittävästi glasdegibin farmakokinetiikkaan.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kun rotille annettiin 26 viikon ajan ja koirille 39 viikon ajan suun kautta toistuvasti glasdegibiannoksia, ensisijaisten kohde-elinten löydöksiä olivat rotilla ja koirilla munuaiset (rappeuma/nekroosi), vain koirilla maksa (nekroosi/tulehdus) ja vain rotilla kivekset (rappeuma), kasvavat etuhampaat (nekroosi/katkeaminen), kasvavat luut (reisiluun osittainen tai täydellinen sulkeutuminen) ja ääreishermit (hermosolujen viejähaarakkeiden rappeuma). Muita kliinisiä havaintoja olivat alopesia, painon lasku ja lihasvapina/-nykäykset, jotka ovat SMO:n estäjien tunnettuja luokkavaikutuksia, ja niitä havaittiin kummallakin lajilla. Tällainen systeeminen toksisuus oli yleensä annosriippuvaista ja sitä havaittiin altistuksilla, jotka olivat noin < 0,03–8 kertaa kliinisesti merkityksellinen altistus, joka perustui sitoutumattoman AUC-arvon prekliinisen ja kliiniseen vertailuun suositellulla kliinisellä annostuksella 100 mg kerran päivässä.

Enimmillään 16 viikon pituisen toipumisjakson jälkeen todettiin, että munuaisten (rappeuma/nekroosi), ääreishermit (hermosolujen viejähaarakkeiden rappeuma), siementiehyiden (kivesten rappeuma) toksisuus sekä kliinisesti havaittu lihasvapina/-nykäykset korjaantuivat täysin, kun taas maksassa (nekroosi/tulehdus) korjaantuminen oli osittaista. Alopesia, vaikutukset luihin ja hampaisiin sekä kivesten hypospermatogeneesi eivät korjautuneet. Lisäksi telemetriaseurannassa olleilla koirilla tunnistettiin QTc-ajan pitenemistä, kun sitoutumaton altistus oli C<sub>max</sub>-arvon perusteella noin 4-kertainen verrattuna C<sub>max</sub>-arvon perusteella havaittuun sitoutumattomaan altistukseen suositellulla kliinisellä annostuksella 100 mg kerran päivässä.

Glasdegibi ei ollut mutageeninen *in vitro* bakteerien käänteismutaatiomäärityksessä (Ames), eikä se ollut klastogeeninen ihmisen lymfosyyteillä tehdyssä *in vitro* -kromosomipoikkeavuusmäärityksessä. Rotan mikrotumamäärityksessä glasdegibi ei ollut klastogeeninen eikä aneugeeninen.

Glasdegibilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Rotilla tehdyissä toistuvan altistuksen toksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa urosten lisääntymiselimissä havaittuja löydöksiä olivat kivesten haitalliset muutokset glasdegibiannoksilla  $\geq 50$  mg/kg/vrk. Tällaisia olivat minimaalinen tai vaikea-asteinen hypospermatogeneesi, jolle oli tyypillistä osittainen tai täydellinen alkusiemensolujen, varhaisiemensolujen ja esisiittiöiden puuttuminen sekä kivesten rappeuma. Hypospermatogeneesi ei korjaantunut, mutta kivesten rappeuma korjaantui. Annokseksi, jonka käytössä urosrotilla havaittiin kivesten haittavaikutuksia, tunnistettiin 50 mg/kg/vrk, jota vastaavat systeemiset altistukset olivat noin 8-kertaisia ihmisellä havaittuun altistukseen nähden käytettäessä annostusta 100 mg kerran päivässä (perustuu näiden lajien sitoutumattomaan AUC-arvoon). NOAEL-arvon (10 mg/kg/vrk) turvallisuusmarginaali on 0,6 ja siten kliinisesti merkityksellistä pienempi.

Rotilla ja kaniineilla tehdyissä alkioiden ja sikiöiden kehitystoksisuustutkimuksissa glasdegibi oli sikiölle, sikiökalvoille ja istukalle vaikea-asteisesti toksista, mistä osoituksena oli täydellinen resorptio ja/tai tiineyden keskenmeno sekä teratogeeniset vaikutukset pienemmillä annoksilla. Teratogeenisiä vaikutuksia olivat kasvojen ja kallon epämuodostumat, raajojen, käpälien/varpaiden, vartalon ja hännän epämuodostumat, aivojen laajentuma, silmien virhesijainti/epämuodostumat, epämuotoinen pää, pieni kieli, suulaen, hampaiden ja sisäelinten puuttuminen, palleatyrä, turvotus, yhteinen valtimorunko, sydänviat, keuhkojen puuttuminen, henkitorven puuttuminen, kylkiluiden ja nikamien poikkeavuudet sekä raajojen luuston (etenkin pitkien luiden) epämuodostumat tai rakenteiden puuttuminen. Vaikea-asteisia kehitykseen liittyviä epämuodostumia havaittiin emojen systeemisillä altistuksilla, jotka olivat pienempiä kuin relevantti altistus ihmisillä käytettäessä suositeltua annostusta 100 mg kerran päivässä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tablettiydin

Natriumtärkkelysglykolaatti  
Mikrokiteinen selluloosa (E460(i))  
Vedetön kalsiumvetyfosfaatti (E341ii)  
Magnesiumstearaatti (E470b)

#### Kalvopäällyste

Laktoosimonohydraatti  
Hypromelloosi (E464)  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli (E1521)  
Triasetiini (E1518)  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Punainen rautaoksidi (E172) (vain 100 mg:n tabletit)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

4 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC (polyvinyylidikloridi) -läpipainolevy, joka on sinetöity alumiinifoliolla ja joka sisältää 10 kalvopäällysteistä tablettia. HDPE (suuritiheyspolyeteeni) -purkki, jossa polypropeeninen suljin ja joka sisältää 30 tai 60 kalvopäällysteistä tablettia.

#### Daurismo 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi pahvikotelo sisältää 60 kalvopäällysteistä tablettia kuudessa läpipainolevyssä.  
Yksi pahvikotelo sisältää 60 kalvopäällysteistä tablettia HDPE-purkissa.

#### Daurismo 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi pahvikotelo sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia kolmessa läpipainolevyssä.  
Yksi pahvikotelo sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia HDPE-purkissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

Daurismo 25 mg kalvopäällysteiset tabletit  
EU/1/20/1451/001  
EU/1/20/1451/002

Daurismo 100 mg kalvopäällysteiset tabletit  
EU/1/20/1451/003  
EU/1/20/1451/004

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26. kesäkuuta 2020

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Saksa

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

### **• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan tulee varmistaa, että jokaisessa jäsenmaassa, jossa DAURISMO on kaupan, kaikki miespotilaat saavat hoitavalta lääkäriltään potilaskortin. Potilaskortin tulee sisältää seuraavat keskeiset asiat:

- Glasdegibi saattaa erittyä siemennesteeseen, mikä aiheuttaa mahdollisen lisääntymis- ja kehitystoksisuusriskin.
- Tehokasta ehkäisyä (kondomi sekä spermisidi, jos sitä on saatavissa) tulee käyttää, myös vasektomian jälkeen, hoidon aikana ja vähintään 30 päivän ajan viimeisen annoksen jälkeen, koska miespotilaiden naiskumppanit saattavat altistua glasdegibille siemennesteen kautta.
- Korostaa, että on tärkeää ilmoittaa heti naispotilaan tai miespotilaan kumppanin epäillystä raskaudesta terveydenhuollon ammattilaiselle.

- Muistutus, että siemennestettä ei saa luovuttaa Daurismon käytön aikana eikä 30 päivään viimeisen annoksen jälkeen.
- Suositus pyytää tietoa toimenpiteistä miesten hedelmällisyyden säilyttämiseksi ennen glasdegibihoidon aloittamista.

### **LIITE III**

## **MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**



## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIKOTELO – 25 MG:N TABLETIT**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Daurismo 25 mg kalvopäällysteiset tabletit  
glasdegibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää glasdegibimaleaattia määrän, joka vastaa 25 mg glasdegibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia (ks. lisätietoja pakkausselosteesta).

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

60 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS  
TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1451/002

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Daurismo 25 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PURKIN ETIKETTI – 25 MG:N TABLETIT**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Daurismo 25 mg kalvopäällysteiset tabletit  
glasdegibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää glasdegibimaleaattia määrän, joka vastaa 25 mg glasdegibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia (ks. lisätietoja pakkausselosteesta).

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

60 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS  
TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1451/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Daurismo 25 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOLEVYT – 25 MG:N TABLETIT**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Daurismo 25 mg tabletit  
glasdegibi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Pfizer Europe MA EEIG (myyntiluvan haltijan logona)

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIKOTELO – 100 MG:N TABLETIT**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Daurismo 100 mg kalvopäällysteiset tabletit  
glasdegibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää glasdegibimaleaattia määrän, joka vastaa 100 mg glasdegibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia (ks. lisätietoja pakkausselosteesta).

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS  
TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1451/004

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Daurismo 100 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN



**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PURKIN ETIKETTI – 100 MG:N TABLETIT**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Daurismo 100 mg kalvopäällysteiset tabletit  
glasdegibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää glasdegibimaleaattia määrän, joka vastaa 100 mg glasdegibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia (ks. lisätietoja pakkausselosteesta).

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS  
TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1451/003

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Daurismo 100 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOLEVYT – 100 MG:N TABLETIT**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Daurismo 100 mg tabletit  
glasdegibi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Pfizer Europe MA EEIG (myyntiluvan haltijan logona)

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

**Daurismo 25 mg kalvopäällysteiset tabletit**  
**Daurismo 100 mg kalvopäällysteiset tabletit**  
glasdegibi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Daurismo on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Daurismo-valmistetta
3. Miten Daurismo-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Daurismo-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Daurismo on ja mihin sitä käytetään**

Daurismo on syöpälääke, joka sisältää vaikuttavana aineena glasdegibia.

Daurismo-valmistetta käytetään yhdessä toisen syöpälääkkeen (sytarabiinin) kanssa aikuisille, joilla on äskettäin todettu verisyöpä nimeltään akuutti myeloinen leukemia (AML).

### **Miten Daurismo toimii**

Akuutissa myelooisessa leukemiassa kantasoluiksi kutsutut syöpäsolut tuottavat jatkuvasti leukemiaan liittyviä uusia syöpäsoluja. Daurismo vaikuttaa estämällä näiden kantasolujen keskeistä prosessia, jota kutsutaan Hedgehog-reitiksi. Näin kantasolujen kyky tuottaa uusia syöpäsoluja vähenee. Daurismo voi Hedgehog-reittiä estämällä myös muuttaa syöpäsolut herkemmiä akuutin myelooisen leukemian hoitoon käytettävälle syöpälääkkeelle sytarabiinille. Daurismo-valmisteen yhdistäminen sytarabiiniin voi pidentää potilaan todennäköistä elinaikaa vähentämällä syövän kasvua ja mahdollisesti lisäämällä syöpäsolujen tuhoutumista.

Jos sinulla on kysyttävää siitä, miten Daurismo toimii tai miksi tätä lääkettä on määrätty sinulle, käänny lääkärin puoleen.

### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Daurismo-valmistetta**

#### **Älä ota Daurismo-valmistetta**

- jos olet allerginen glasdegibile tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

## **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Daurismo-valmistetta

- jos voit tulla tai kumppanisi voi tulla raskaaksi (ks. kohta ”Raskaus, imetys ja hedelmällisyys”)
- jos sinulla on joskus ollut pidentynyt QT-aika (sydämen sähköisen toiminnan muutos, josta voi aiheutua vakavia sydämen rytmihäiriöitä) tai tiedät, että sinulla on riski siihen
- jos käytät muita lääkkeitä, joiden on kerrottu voivan pidentää QT-aikaa
- jos verikokeissa on todettu, että sinulla on poikkeavuuksia elektrolyyttiarvoissa (esim. kalsium, magnesium, kalium)
- jos sinulla on munuaisongelmia
- jos sinulla on ollut lihaskrampeja tai -heikkoutta.

Kerro heti lääkärille käyttäessäsi tätä lääkettä

- jos sinulla on lihaskipuja tai tuntemattomasta syystä johtuvia lihaskrampeja tai -heikkoutta Daurismo-hoidon aikana. Lääkärin saattaa olla tarpeen muuttaa annostasi tai lopettaa hoitosi tilapäisesti tai kokonaan.

## **Lapset ja nuoret**

Daurismo-valmistetta ei saa antaa alle 18-vuotiaille potilaille.

## **Muut lääkevalmisteet ja Daurismo**

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Tämä koskee myös ilman lääkemääräystä saatavia lääkkeitä ja rohdosvalmisteita, sillä Daurismo voi muuttaa joidenkin toisten lääkkeiden vaikutusta. Jotkut toiset lääkkeet voivat muuttaa Daurismo-valmisteen vaikutusta.

Erityisesti seuraavat voivat lisätä Daurismo-valmisteen haittavaikutusten riskiä:

- bosepreviiri, joka on C-hepatiitin hoitoon käytettävä lääke
- kobisistaatti, ritonaviiri, telapreviiri, jotka ovat HIV-infektion hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- itrakonatsoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli, jotka ovat sieni-infektioiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- troleandomysiini, joka on bakteeri-infektioiden hoitoon käytettävä lääke
- konivaptaani, joka on neste- ja suolatasapainon säätelyyn käytettävä lääke
- amiodaroni, disopyramidi, dofetilidi, ibutilidi, sotaloli, kinidiini, jotka ovat sydänvaivojen hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- droperidoli, haloperidoli, pimotsidi, jotka ovat psykoottisten sairauksien hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- moksifloksasiini, joka on tietäntyyppisten bakteeri-infektioiden hoitoon käytettävä lääke
- metadoni, joka on kivun ja opioidiriippuvuuden hoitoon käytetty lääke.

Seuraavat lääkkeet voivat heikentää Daurismo-valmisteen tehoa:

- karbamatsepiini, fenytoiini, epilepsialäkkeet, jotka ovat kouristuskohtausten hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- rifampisiini, joka on tuberkuloosin hoitoon käytettävä lääke
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*), joka on lievän masennuksen ja ahdistuksen hoitoon käytettävä rohdosvalmiste
- entsalutamidi, joka on eturauhassyövän hoitoon käytettävä lääke
- mitotaani, joka on lisämunuaissyövän hoitoon käytettävä lääke
- bosentaani, joka on korkean verenpaineen hoitoon käytettävä lääke
- efavirensi, etraviriini, jotka ovat HIV-infektion hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- modafiniili, joka on unihäiriöiden hoitoon käytettävä lääke
- nafsilliini, joka on tietäntyyppisten bakteeri-infektioiden hoitoon käytettävä lääke.

## **Daurismo ruuan ja juoman kanssa**

Älä juo greippimehua äläkä syö greippihedelmää Daurismo-hoidon aikana, sillä se saattaa muuttaa elimistössäsi olevaa Daurismo-valmisteen määrää.

## **Raskaus, imetys ja hedelmällisyys**

### Raskaus

Et saa tulla raskaaksi Daurismo-hoidon aikana etkä saa käyttää Daurismo-tabletteja raskauden aikana. Daurismo voi aiheuttaa vauvalle vaikea-asteisia synnynnäisiä poikkeavuuksia tai sikiön kuoleman.

Lääkäri antaa sinulle lisätietoja Daurismo-valmisteen vaikutuksista sikiöön ja huolehtii raskaustestin ottamisesta ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen.

Kerro lääkärille heti, jos tulet tai kumppanisi tulee raskaaksi tai jos epäilet olevasi raskaana hoidon aikana ja 30 päivän aikana viimeisen Daurismo-annoksen jälkeen. Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

### Ehkäisy naisilla ja miehillä

#### *Naiset*

Naisten on aina käytettävä tehokasta ehkäisyä Daurismo-hoidon aikana ja vähintään 30 päivän ajan viimeisen Daurismo-annoksen jälkeen. Keskustele lääkärisi kanssa sinulle ja kumppanillesi sopivista ehkäisy menetelmistä.

#### *Miehet*

Miesten on aina käytettävä tehokasta ehkäisyä, kuten kondomia (ja lisäksi spermisidiä, jos sitä on saatavana), Daurismo-hoidon aikana ja vähintään 30 päivän ajan viimeisen Daurismo-annoksen jälkeen. Tehokasta ehkäisyä tulee käyttää, vaikka miehelle olisi tehty vasektomia.

Miehet eivät saa luovuttaa siemennestettä missään vaiheessa Daurismo-hoidon aikana eikä vähintään 30 päivään viimeisen Daurismo-annoksen jälkeen.

### Imetys

Älä imetä Daurismo-hoidon aikana äläkä viikkoon viimeisen Daurismo-annoksen jälkeen. Ei tiedetä, erittykö Daurismo rintamaitoon ja voiko se siten vahingoittaa lasta.

### Hedelmällisyys

Daurismo voi vaikuttaa miehen ja naisen hedelmällisyyteen. Kysy lääkäriltä neuvoa hedelmällisyyden säilyttämiseen ennen Daurismo-hoitoa.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Jos olet väsynyt tai sinulla on lihaskrampeja, kipua tai pahoinvointia Daurismo-hoidon aikana, ole erityisen varovainen ajaessasi autoa ja käyttäessäsi koneita.

### **Daurismo sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (alle 23 mg) per tabletti eli Daurismo-valmisteen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **Daurismo sisältää laktoosia**

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia (jota on maito- tai meijerituotteissa).

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

## **3. Miten Daurismo-valmistettä otetaan**

Ota Daurismo-tabletti kerran päivässä joka päivä suunnilleen samaan aikaan. Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun annos on yksi 100 mg:n tabletti suun kautta kerran päivässä ruokailun yhteydessä tai tyhjiin mahaan.

Jos sinulle ilmaantuu Daurismo-hoidon aikana tiettyjä haittavaikutuksia (ks. kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”), lääkäri voi pienentää annostasi tai lopettaa hoitosi joko tilapäisesti tai kokonaan.

#### **Jos oksennat Daurismo-tabletin ottamisen jälkeen**

Jos oksennat otettuasi Daurismo-annoksen, älä ota ylimääräistä annosta vaan ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

#### **Jos otat enemmän Daurismo-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos otat vahingossa liian monta tablettia, kerro siitä heti lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Saatat tarvita kiireellistä lääkärinhoitoa.

#### **Jos unohdat ottaa Daurismo-valmisteen**

Jos unohdat ottaa tabletin, ota se heti kun muistat. Jos kuitenkin tavanomaisen hoitoaikataulun mukaisesta ajankohdasta on kulunut yli 10 tuntia, jätä annos ottamatta. Älä ota kaksinkertaista annosta korvatakseksi unohtamasi annoksen.

#### **Jos lopetat Daurismo-valmisteen oton**

Älä lopeta Daurismo-valmisteen käyttämistä, ellei lääkäri niin määrää.

On tärkeää käyttää Daurismo-valmistetta joka päivä niin pitkään kuin lääkäri määrää. Jos et voi ottaa lääkettä siten kuin lääkäri on määrännyt tai jos et mielestäsi enää tarvitse sitä, ota heti yhteyttä lääkäriin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Daurismo-valmiste voi aiheuttaa vaikea-asteisia synnynnäisiä poikkeavuuksia. Se voi myös aiheuttaa sikiön kuoleman tai vauvan kuoleman pian syntymän jälkeen. Et saa tulla raskaaksi tämän lääkkeen käytön aikana (ks. kohta 2. ”Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Daurismo-valmistetta”).

Muita Daurismo-valmisteen haittavaikutuksia käytettäessä sitä yhdessä sytarabiinin kanssa ovat seuraavat:

#### Hyvin yleinen: voi esiintyä yli 1 potilaalla 10:stä

- matala hemoglobiini
- verenvuoto
- kuume
- pahoinvointi
- ruokahaluttomuus
- lihaskipu
- väsymyksen tunne
- verihiutaleiden määrän väheneminen
- ripuli
- keuhkokuume
- makuaistin muutokset
- käsien ja jalkojen turvotus
- ummetus
- vatsakipu
- ihottuma



- hengenahdistus
- oksentelu
- painon lasku
- veren valkosolujen määrän väheneminen
- tiettyntyyppisten veren valkosolujen (neutrofiilien) määrän väheneminen
- nivelkipu
- hiustenlähtö.

Yleinen: voi esiintyä enintään 1 potilaalla 10:stä

- muutokset sydämen sähköisessä toiminnassa
- sydämen tykytykset
- verenmyrkytys
- poltteleva tunne virtsatessa ja tihentynyt ja kiireellinen virtsaamistarve (voi olla oireena virtsatietulehduksesta)
- suun ärsytys.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän](#) kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Daurismo-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksen foliossa tai purkissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että pakkaus on vahingoittunut tai siinä on merkkejä peukaloinnista.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Daurismo sisältää**

- Vaikuttava aine on glasdegibi.  
Daurismo 25 mg kalvopäällysteiset tabletit: yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää glasdegibimaleaattia määrän, joka vastaa 25 mg glasdegibia.  
Daurismo 100 mg kalvopäällysteiset tabletit: yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää glasdegibimaleaattia määrän, joka vastaa 100 mg glasdegibia.
- Muut aineet ovat:  
Tablettiydin: natriumtärkkelysglykolaatti, mikrokiteinen selluloosa, vedetön kalsiumvetyfosfaatti ja magnesiumstearaatti. Ks. kohta 2 ”Daurismo sisältää natriumia”.  
Kalvopäällyste: laktoosimonohydraatti, hypromelloosi, titaanidioksidi, makrogoli, triasetiini, keltainen rautaoksidi ja punainen rautaoksidi (vain 100 mg:n tabletit). Ks. kohta 2 ”Daurismo sisältää laktoosia”.

## Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

### Daurismo 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

- Pyöreä, keltainen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”Pfizer” ja vastakkaiselle puolelle ”GLS 25”.
- Läpipainolevyssä on 10 tablettia. Yksi pakkaus sisältää 60 tablettia joko läpipainopakkausessa (6 läpipainolevyä) tai muovipurkissa.

### Daurismo 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

- Pyöreä, vaaleanoranssi kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”Pfizer” ja vastakkaiselle puolelle ”GLS 100”.
- Läpipainolevyssä on 10 tablettia. Yksi pakkaus sisältää 30 tablettia joko läpipainopakkausessa (3 läpipainolevyä) tai muovipurkissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija**

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

### **Valmistaja**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**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 A.E.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**España**

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

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Tämä pakkausloste on tarkistettu viimeksi KK/VVVV**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.