

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Daurismo 25 mg filmtabletta  
Daurismo 100 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

### Daurismo 25 mg filmtabletta

25 mg glaszdegibnek megfelelő glaszdegib-maleátot tartalmaz filmtablettánként.

#### *Ismert hatású segédanyag*

1,3 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmtablettánként.

### Daurismo 100 mg filmtabletta

100 mg glaszdegibnek megfelelő glaszdegib-maleátot tartalmaz filmtablettánként.

#### *Ismert hatású segédanyag*

5,0 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

### Daurismo 25 mg filmtabletta

7 mm-es kerek, sárga filmtabletta, egyik oldalán „Pfizer”, másik oldalán „GLS 25” mélynyomással.

### Daurismo 100 mg filmtabletta

11 mm-es kerek, halvány narancssárga filmtabletta, egyik oldalán „Pfizer”, másik oldalán „GLS 100” mélynyomással.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Daurismo – alacsony dózisú citarabinnal együttesen alkalmazva – az újonnan diagnosztizált *de novo* vagy másodlagos akut myeloid leukaemia (AML) kezelésére javallott olyan felnőtt betegnél, akik nem alkalmasak a szokásos indukciós kemoterápiára.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A Daurismo-t kizárólag olyan orvos írhatja fel, illetve olyan orvos felügyelete mellett írható fel, aki tapasztalattal rendelkezik daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában.

## Adagolás

A javasolt dózis naponta egyszer 100 mg glaszdegib alacsony dózisu citarabinnal kombinációban (lásd 5.1 pont). A glaszdegib-kezelést addig kell folytatni, amíg a betegnek klinikai előnye származik belőle.

### *A glaszdegib késve alkalmazott vagy kihagyott dózisa*

Ha a beteg kihányja a dózist, nem szabad pótlólagos dózist bevennie; a betegnek meg kell várnia a következő esedékes dózis időpontját. Ha a beteg kihagy egy dózist vagy nem veszi be a szokott időben, akkor azt be kell vennie, amint eszébe jut, kivéve ha már több mint 10 óra eltelt a szokásos bevételi időhöz képest, mivel ez esetben a betegnek nem szabad bevennie a kihagyott dózist. A betegnek nem szabad egyszerre 2 adagot bevennie a kihagyott dózis pótlására.

### *Dózismódosítás*

Az egyéni biztonságosság és tolerálhatóság alapján dózismódosításra lehet szükség. Ha dóziscsökkentés szükséges, akkor a dózist napi egyszer 50 mg szájon át bevett glaszdegibre kell csökkenteni.

A dózismódosítás és bizonyos mellékhatások kezelési irányelvei az 1., 2., 3. és 4. táblázatban találhatóak.

Nincs szükség a kiindulási adag módosítására a betegnél az életkor, a rassz, a nem vagy testtömeg alapján (lásd 5.2 pont).

### *A kóros laboratóriumi és QT-értékek felmérése és monitorozása*

A Daurismo-kezelés megkezdése előtt, valamint az első hónapban legalább hetente teljes vérképet kell készíteni, és fel kell mérni az elektrolitszintet, valamint a vese- és májfunkciót. Az elektrolitszintet és vesefunkciót a kezelés időtartama alatt havonta egyszer monitorozni kell. Meg kell határozni a szérum kreatin-kináz- (CK-) szintjét a Daurismo alkalmazásának megkezdése előtt, valamint az után, amikor klinikailag indokolt (pl. ha izommal kapcsolatos jelek és tünetek jelentkeznek). A Daurismo megkezdése előtt, körülbelül egy héttel az alkalmazás megkezdése után, azt követően pedig a következő két hónapban havonta egyszer elektrokardiogramot (EKG-t) kell készíteni a szívfrekvenciával korrigált QT-intervallum (QTc) esetleges megnyúlásának felmérésére. Kóros eredmény esetén az EKG-t meg kell ismételni. Egyes betegek esetében gyakoribb és folyamatos EKG-monitorozásra lehet szükség (lásd 4.4 pont). A kóros eltéréseket azonnal kezelni kell.

## **1. táblázat. Dózismódosítás és a mellékhatások kezelése – a QT-intervallum megnyúlása [korrigált QT-intervallum megnyúlás legalább 2 független elektrokardiogramon (EKG-n)]**

<b>Mellékhatás: QT megnyúlás az EKG-n</b>	<b>Dózismódosítási és kezelési javaslatok</b>
A korrigált QT-intervallum: 480 ms - 500 ms	Fel kell mérni az elektrolitszinteket, és a klinikai javallatnak megfelelő pótlást kell alkalmazni.  Át kell tekinteni és módosítani kell az együttesen alkalmazott olyan gyógyszerek adagját, amelyek ismertén megnyújtják a QT-t (lásd 4.5 pont).  Legalább hetente EKG-t kell készíteni 2 héten keresztül a QT-megnyúlás 480 ms vagy az alá csökkenését követően.
A korrigált QT-intervallum nagyobb mint 500 ms	Fel kell mérni az elektrolitszinteket, és a klinikai javallatnak megfelelő pótlást kell alkalmazni.  Át kell tekinteni és módosítani kell az együttesen alkalmazott olyan gyógyszerek adagját, amelyek ismertén megnyújtják a QT-t (lásd 4.5 pont).  Meg kell szakítani a Daurismo alkalmazását.

Mellékhatás: QT megnyúlás az EKG-n	Dózismódosítási és kezelési javaslatok
	<p>A Daurismo alkalmazását csökkentett, napi egyszeri 50 mg dózissal kell folytatni, amikor a korrigált QT-intervallum visszatért a kiindulási szinthez képest 30 ms-on belülre vagy legfeljebb 480 ms-ra.</p> <p>Legalább hetente EKG vizsgálatot kell végezni 2 héten keresztül a QT-megnyúlás helyreállítását követően.</p> <p>Meg kell fontolni a Daurismo adagjának visszaemelését napi 100 mg-ra, amennyiben igazolható hogy a QT-megnyúlás más etiológiájú.</p>
A korrigált QT-intervallum megnyúlása és életveszélyes arrhythmia	A Daurismo alkalmazását végleg le kell állítani.

## 2. táblázat. Dózismódosítás és a CK-emelkedéssel és az izmokkal kapcsolatos nemkívánatos események kezelése

Mellékhatás: CK-emelkedés súlyossága	Dózismódosítási és kezelési javaslatok
1. fokú [CK-emelkedés: > ULN – 2,5 × ULN]	<p>A Daurismo-kezelést azonos dózissal kell folytatni, és hetente mérni kell a CK-szintet, amíg az vissza nem tér a kiindulási értékre, majd azt követően havonta. Monitorozni kell az izomtünetek változását, amíg vissza nem áll a kiindulási állapot.</p> <p>Rendszeresen ellenőrizni kell a vesefunkciót (szérum kreatinin), és meg kell győződni arról, hogy a beteg elég folyadékot fogyaszt-e.</p>
2. fokú, vesekárosodás <b>nélkül</b> (szérum Cr ≤ ULN) [CK-emelkedés: > 2,5 × ULN – 5 × ULN]	<p>A Daurismo-kezelést meg kell szakítani, és hetente mérni kell a CK-szintet, amíg az vissza nem tér a kiindulási értékre.</p> <p>Monitorozni kell az izomtünetek változását, amíg vissza nem áll a kiindulási állapot. Amikor visszaáll, a Daurismo-kezelést azonos dózissal kell újraindítani, és azt követően a CK-szintet havonta mérni kell.</p> <p>Rendszeresen ellenőrizni kell a vesefunkciót (szérum kreatinin), és meg kell győződni arról, hogy a beteg elég folyadékot fogyaszt-e.</p> <p>Ha a tünetek ismét jelentkeznek, meg kell szakítani a Daurismo alkalmazását, amíg vissza nem áll a kiindulási állapot. A Daurismo-kezelést napi 50 mg-os adagban kell újraindítani, és ugyanazokat a monitorozási javaslatokat kell követni. Ha a tünetek továbbra is fennállnak, meg kell fontolni a Daurismo alkalmazásának a leállítását.</p>
3. vagy 4. fokú, vesekárosodás <b>nélkül</b> (szérum Cr ≤ ULN) [3. fokú (CK-emelkedés: > 5 × ULN – 10 × ULN)] [4. fokú (CK-emelkedés:	<p>A Daurismo-kezelést meg kell szakítani, és hetente mérni kell a CK-szintet, amíg az vissza nem tér a kiindulási értékre. Monitorozni kell az izomtünetek változását, amíg vissza nem áll a kiindulási állapot.</p> <p>Rendszeresen ellenőrizni kell a vesefunkciót (szérum kreatinin), és meg kell győződni arról, hogy a beteg elég folyadékot fogyaszt-e.</p> <p>Ha a vesefunkció <b>nem károsodott</b> és a CK-szint visszaáll a kiindulási értékre, meg kell fontolni a Daurismo napi 50 mg-os alkalmazását. A CK-szintet hetente meg kell határozni a Daurismo alkalmazásának újbóli elkezdése után 2 hónapig,</p>

<b>Mellékhatás: CK-emelkedés súlyossága</b>	<b>Dózismódosítási és kezelési javaslatok</b>
> 10 × ULN)]	majd azt követően havonta.
2., 3. vagy 4. fokú, vesekárosodás <b>mellett</b> (szérum Cr > ULN a CTCAE 4.0 szerint)	<p>Ha a vesefunkció <b>károsodott</b>, meg kell szakítani a Daurismo-kezelést, meg kell győződni arról, hogy a beteg elég folyadékot fogyaszt-e, valamint ki kell értékelni a vesekárosodás egyéb másodlagos okait.</p> <p>Hetente mérni kell a CK-szintet és a szérum kreatininszintjét, amíg vissza nem térnek a kiindulási értékre.</p> <p>Monitorozni kell az izomtünetek változását, amíg vissza nem áll a kiindulási állapot.</p> <p>Ha a CK-szint és a szérum kreatininszintje visszatér a kiindulási értékre, meg kell fontolni a Daurismo-kezelés napi 50 mg-mal való újraindítását, és a CK-szintet 2 hónapig hetente meg kell határozni, azt követően havonta; ellenkező esetben véglegesen le kell állítani a kezelést.</p>

Rövidítések: CK = kreatin-kináz, Cr = kreatinin, ULN = a normál érték felső határa, CTCAE = a nemkívánatos események közös terminológiai kritériumai

### 3. táblázat. Dózismódosítás és a mellékhatások kezelése – haematológiai toxicitás

<b>Mellékhatás: Haematológiai toxicitás</b>	<b>Dózismódosítási és kezelési javaslatok</b>
Thrombocytaszám $10 \times 10^9/l$ alatt több mint 42 napig, betegség hiányában	A Daurismo- és az alacsony dózisu citarabin-kezelést végleg le kell állítani.
Neutrophilszám $0,5 \times 10^9/l$ alatt több mint 42 napig, betegség hiányában	A Daurismo- és az alacsony dózisu citarabin-kezelést végleg le kell állítani.

### 4. táblázat. Dózismódosítás és a mellékhatások kezelése – nem haematológiai toxicitás

<b>Mellékhatás: Nem haematológiai toxicitás</b>	<b>Dózismódosítási és kezelési javaslatok</b>
	Ha a mellékhatást az alacsony dózisu citarabin okozza, és nem a Daurismo, akkor az alacsony dózisu citarabin dózisa módosítható, míg a Daurismo adagolása változatlanul folytatódhat.
3. fokú*	<p>Meg kell szakítani a Daurismo és/vagy az alacsony dózisu citarabin alkalmazását, amíg a tünetek ≤ 1. fokúvá nem javulnak vagy vissza nem térnek a kiindulási állapotra.</p> <p>A Daurismo alkalmazását ugyanazon dózisszinten kell folytatni, vagy csökkenteni kell a dózist 50 mg-ra.</p> <p>Az alacsony dózisu citarabin alkalmazását ugyanazon a dózisszinten kell folytatni, vagy csökkenteni kell a dózist 15 mg-ra vagy 10 mg-ra.</p> <p>Ha ismét toxicitás jelentkezik, a Daurismo- és/vagy az alacsony dózisu citarabin-kezelést le kell állítani.†</p>
4. fokú*	<p>Vissza kell tartani a Daurismo alkalmazását, amíg a tünetek ≤ 1. fokúvá nem javulnak vagy vissza nem térnek a kiindulási állapotra.</p> <p>Az értékek helyreállítását követően folytatni kell a Daurismo alkalmazását 50 mg dózissal, vagy a felíró orvos döntése szerint abba kell hagyni a kezelést.</p>

\* CTCAE 4.0 szerinti osztályozás: az 1. fokú enyhe, a 2. fokú mérsékelt, a 3. fokú súlyos, a 4. fokú életveszélyes.

† Ha döntés született az alacsony dózisu citarabin végleges leállításáról, akkor a Daurismo-t is le kell állítani, kivéve, ha klinikai előnye származik az adott betegnek a Daurismo-kezelésből, és ha tolerálja azt.

Rövidítések: CTCAE = nemkívánatos események közös terminológiai kritériumai.

#### *Dózismódosítás mérsékelt CYP3A4-induktorok együttes alkalmazása miatt*

Kerülni kell a Daurismo és a mérsékelt CYP3A4-induktorok együttes alkalmazását. Ha a mérsékelt CYP3A4-induktorok együttes alkalmazása elkerülhetetlen, a Daurismo dózisát a tolerálhatóságnak megfelelően kell emelni, amint az 5. táblázat mutatja. Ha a mérsékelt CYP3A4-induktort már 7 napja abbahagyta a beteg, akkor a Daurismo dózisát a mérsékelt CYP3A4-induktor bevezetése előtti dózissal kell folytatni (lásd 4.5 pont).

#### **5. táblázat. Dózismódosítási javaslatok a Daurismo mérsékelt CYP3A4-induktorokkal történő együttes alkalmazásakor**

<b>Aktuális dózis</b>	<b>Módosított dózis</b>
100 mg szájon át, naponta egyszer	200 mg szájon át, naponta egyszer
50 mg szájon át, naponta egyszer	100 mg szájon át, naponta egyszer

#### Különleges betegcsoportok

##### *Májkárosodás*

Nincs dózismódosítási javaslat enyhe, mérsékelt vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

##### *Vesekárosodás*

Nincs dózismódosítási javaslat enyhe, mérsékelt vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Nincsenek rendelkezésre álló adatok haemodialysist igénylő betegek esetében (lásd 5.2 pont).

##### *Idősek ( $\geq 65$ éves kor felett)*

Nincs szükség dózismódosításra idős betegek esetében (lásd 5.2 pont).

##### *Gyermekek és serdülők*

A Daurismo biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők (< 18 évesek) esetében nem igazolták. A Daurismo nem alkalmazható gyermekeknél és serdülőknél, mivel nem várható jelentős terápiás előny a meglévő kezelésekhez képest a gyermekgyógyászati betegeknél (lásd 5.1 pont).

#### Az alkalmazás módja

A Daurismo szájon át alkalmazandó. Bevehető étellel és anélkül is.

A betegeknél javasolni kell, hogy törekedjenek a dózist minden nap körülbelül ugyanabban az időpontban bevenni.

#### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

#### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

##### **Embryofoetalis toxicitás**

A Daurismo hatásmechanizmusa, valamint az állatokon végzett embryofoetalis fejlődési toxicitási vizsgálatok eredményei alapján a Daurismo embryofoetalis halálozást, valamint súlyos születési rendellenességeket okozhat, ha terhes nőknél alkalmazzák. Fel kell hívni a terhes nők figyelmét a magzatra gyakorolt potenciális kockázatokra (lásd 4.6 pont).

A Daurismo nem alkalmazható terhesség alatt és olyan fogamzóképes nőknél, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást. A Daurismo-kezelés megkezdése előtt ellenőrizni kell a fogamzóképes női betegek

terhességi státuszát. A fogamzóképes nőknek javasolni kell, hogy mindig alkalmazzanak hatásos fogamzásgátlást a Daurismo-kezelés alatt, valamint az utolsó adag után még legalább 30 napig (lásd 4.6 pont).

#### *Férfiak*

A glaszdegib megjelenhet az ondóban. Ha a férfi betegnek női partnere van, fel kell hívni a figyelmét az ondón keresztüli expozíció lehetséges kockázataira, valamint arra, hogy mindig alkalmazzon hatásos fogamzásgátlást, beleértve gumi óvszert (lehetőség szerint spermiciddel), még vasectomia esetén is, hogy a terhes vagy fogamzóképes partnernőt ne tegye ki a Daurismo hatásainak a kezelés alatt, valamint az utolsó adag után még legalább 30 napig (lásd 4.6 pont).

Ha a nőbeteg vagy a férfi beteg partnernője teherbe esik vagy terhesség gyanúja merül fel a Daurismo-kezelés alatt, vagy az utolsó adagot követő 30 napban, azonnal értesíteniük kell a kezelőorvosukat (lásd 4.6 pont).

Nem klinikai biztonságossági eredmények alapján a glaszdegib károsíthatja a férfiak reprodukivitását. A Daurismo-kezelés megkezdése előtt a férfiaknak tanácsot kell kérniük a termékenység megőrzésére vonatkozóan (lásd 4.6 pont).

#### QT-intervallum megnyúlása

Egy AML-es és magas kockázatú MDS-es (myelodysplasiás-szindróma) betegek körében végzett, randomizált vizsgálatban (1. vizsgálat) Daurismo-val és alacsony dózisú citarabinnal együttesen, illetve önmagában adott alacsony dózisú citarabinnal végeztek kezelést. A Daurismo-val és alacsony dózisú citarabinnal kezelt betegek 3,5%-ánál, míg az alacsony dózisú citarabinnal monoterápiában kezelt betegek 2,4%-ánál jelentettek 3. vagy 4. fokú QT-intervallum-megnyúlást az elektrokardiogramon.

A Daurismo-kezelés előtt, a kezelés alatt pedig az első hónapban legalább hetente, majd azt követően havonta egyszer ellenőrizni kell az elektrolitszinteket. Az elektroliteltéréseket rendezni kell.

Ellenőrizni kell az együttesen alkalmazott gyógyszereket. Az ismerten QT-intervallum-megnyújtó hatással rendelkező és/vagy az erős CYP3A4-inhibitor gyógyszerek esetében meg kell fontolni az alternatív lehetőségeket.

A Daurismo-kezelés megkezdése előtt, és körülbelül egy héttel az alkalmazás megkezdése után, azt követően pedig a következő két hónapban havonta egyszer EKG vizsgálatot kell végezni a QTc-intervallum esetleges megnyúlásának ellenőrzésére. Az öröklött hosszú QT-szindrómában, pangásos szívelégtelenségben vagy elektrolitzavarban szenvedő, illetve ismerten QT-intervallum-megnyújtó hatással rendelkező gyógyszereket szedő betegeknél gyakoribb EKG-monitorozás javasolt. Kóros eredmény esetén az EKG-t meg kell ismételni. Az eltéréseket azonnal kezelni kell, és meg kell fontolni a dózismódosítást (lásd 4.2 és 4.5 pont).

#### Izmokkal kapcsolatos nemkívánatos események

Az 1. vizsgálatban a Daurismo-val és alacsony dózisú citarabinnal együttesen kezelt betegek 22,6%-ánál, míg a monoterápiában adott alacsony dózisú citarabinnal kezelt betegek 4,8%-ánál figyeltek meg izomgörcsöket.

A Daurismo-kezelés megkezdése előtt minden beteget tájékoztatni kell az izmokkal kapcsolatos nemkívánatos események kockázatáról. Arra kell őket utasítani, hogy azonnal jelentsenek minden olyan izomfájdalmat, -érzékenységet vagy -gyengeséget a Daurismo-kezelés alatt, amelyre nincs magyarázat, illetve azt is, ha a tünetek fennmaradnak a kezelés abbahagyását követően.

Meg kell határozni a szérum CK-szintjét a Daurismo alkalmazásának megkezdése előtt, valamint azt követően is, amikor az klinikailag indokolt (pl. ha izommal kapcsolatos jelek és tünetek jelentkeznek). Javasolt a magas fokú CK-emelkedés kezelése az aktuális orvosi gyakorlat alapján, a megfelelő

kezelési irányelvek betartásával. Követni kell a dózismódosítási és kezelésmegszakítási irányelveket (lásd 4.2 pont).

### Vesekárosodás

A már fennálló vesekárosodásban szenvedő, valamint a vesekárosodás kockázati tényezőivel rendelkező betegeket szorosan monitorozni kell. A Daurismo-kezelés előtt és a kezelés első hónapjában legalább hetente ellenőrizni a vesefunkciót. Az elektrolitszintet és a vesefunkciót a kezelés időtartama alatt havonta egyszer ellenőrizni kell (lásd 4.2 pont).

### Segédanyagok

#### *Laktózzintolerancia*

Ritkán előforduló, örökletes galaktózzintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

#### *Nátriumtartalom*

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

### Más gyógyszerek hatása a glaszdegib farmakokinetikájára

*In vitro*, a CYP3A4 felelős a glaszdegib depléciójának legnagyobb részéért és hozzájárul az egyéb kevésbé jelentős oxidatív metabolitok képzéséhez, míg a CYP2C8 és UGT1A9 kis szerepet játszik a glaszdegib metabolizmusában.

#### *A glaszdegib plazmakoncentrációját potenciálisan növelő anyagok*

##### CYP3A4-inhibitorok

A ketokonazol, egy erős CYP3A4-inhibitor, egészséges alanyoknál napi egyszer 400 mg-os dózisban 7 napig alkalmazva megnövelte a szájon át alkalmazott, egyszeri 200 mg-os glaszdegib dózis átlag görbe alatti területét ( $AUC_{inf}$ ) 2,4-szeresére és maximális plazmakoncentrációját ( $C_{max}$ ) 40%-kal. Óvatosan kell eljárni, amikor erős CYP3A4-inhibitorokkal (például boceprevir, kobicisztát, konivaptán, itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, telaprevir, troleandomicin, vorikonazol, ritonavir, grépfrút vagy grépfrútlé) együttesen alkalmazzák, mivel bekövetkezhet a glaszdegib plazmakoncentrációjának növekedése. Ha lehetséges, javasolt másik olyan gyógyszer együttes alkalmazása, amelynek nincs vagy minimális a CYP3A4-gátló hatása (lásd 4.4 pont).

#### *A gyomor pH-értékét módosító gyógyszerek*

Az éhgyomorra alkalmazott egyszeri 100 mg-os glaszdegib-dózis és a többszöri rabeprazol – protonpumpa-inhibitor (PPI) – dózis együttes alkalmazásakor nem változott a glaszdegib plazmaexpozíciója ( $AUC_{inf}$ -arány: 100,6%). A glaszdegib és a savcsökkentő szerek (beleértve PPI-k,  $H_2$ -receptor antagonisták és lokálisan ható savlekötők) együttes alkalmazása engedélyezett.

#### *A glaszdegib plazmakoncentrációját potenciálisan csökkentő anyagok*

##### CYP3A4-induktorok

A rifampicin, egy erős CYP3A4-induktor, napi egyszeri 600 mg-os dózisban 11 napig alkalmazva egészséges alanyoknál csökkentette az egyszeri, szájon át alkalmazott, 100 mg-os dózis glaszdegib átlag  $AUC_{inf}$ -értékét körülbelül 70%-kal és  $C_{max}$ -értékét 35%-kal. Az erős CYP3A4-induktorok (például rifampicin, karbamazepin, enzalutamid, mitotán, fenitoin és közönséges orbáncfű) együttes alkalmazása kerülendő, mivel ezek valószínűsíthetően csökkentik a glaszdegib plazmakoncentrációját.

Fiziológiai alapú farmakokinetikai modellezéssel végzett szimulációk szerint az efavirenz (mérsékelt CYP3A4-induktor) és a glaszdegib együttes alkalmazása 55%-kal csökkentette a glaszdegib  $AUC_{inf}$ -értékét és 25%-kal a  $C_{max}$ -értékét. A mérsékelt CYP3A4-induktorok (például boszentán, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcillin) együttes alkalmazása kerülendő, mivel azok csökkenthetik a



glaszdegib plazmakoncentrációját (lásd 4.4 pont). Ha nem kerülhető el a mérsékelt CYP3A4-induktorok együttes alkalmazása, a Daurismo dózisát növelni kell (lásd 4.2 pont).

#### A glaszdegib hatása más gyógyszerek farmakokinetikájára

##### *Farmakodinámiás interakciók*

##### A QT-intervallumot ismerten megnyújtó gyógyszerek

A glaszdegib megnyújthatja a QT-intervallumot. Ennek következtében gondosan meg kell fontolni a glaszdegib és más olyan gyógyszerek együttes alkalmazását, amelyek ismerten megnyújtják a QT-intervallumot vagy torsades de pointes-t váltanak ki (lásd 4.2 és 4.4 pont).

#### Farmakokinetikai interakciók

##### *Gyógyszertranszporterek*

*In vitro* vizsgálatok arra utaltak, hogy a glaszdegib klinikailag releváns koncentrációban potenciálisan gátolhatja a P-glikoprotein (P-gp, gastrointestinalis [GI] tractus) és az emlőrák-rezisztencia protein (BCRP, szisztémásan és a GI tractusban) mediálta transzportot. Ennek következtében a P-gp vagy a BCRP szűk terápiás indexű szubsztrátjai (például digoxin [P-gp]) körültekintéssel alkalmazhatók együtt glaszdegibbel.

##### *A transzporter-gátlás in vitro vizsgálatai*

*In vitro* vizsgálatok szerint klinikailag releváns koncentrációkban a glaszdegib (MATE)1- és MATE2K-inhibitor potenciállal rendelkezhet.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Ha a Daurismo-t fogamzóképes nőknél alkalmazzák, javasolni kell nekik, hogy ne essenek teherbe. Ellenőrizni kell a fogamzóképes női betegek terhességi státuszát, mielőtt megkezdik a kezelést. Ha a beteg teherbe esik a Daurismo szedése alatt, a beteget tájékoztatni kell a lehetséges veszélyekről a magzatra nézve.

A Daurismo hatásmechanizmusa, valamint állatokon végzett embryofoetalis fejlődési vizsgálatok eredményei alapján a Daurismo ártalmas lehet a magzatra, ha terhes nőknél alkalmazzák. Azoknak a fogamzóképes nőknek, akik ezt a gyógyszert kapják mindig hatásos fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Daurismo-kezelés alatt, valamint az utolsó adag után még legalább 30 napig. Ha a női beteg teherbe esik vagy terhesség gyanúja merül fel a Daurismo-kezelés alatt, valamint az utolsó adag utáni 30 napban, azonnal értesítenie kell a kezelőorvosát (lásd 4.4 pont).

##### *Férfiak*

A glaszdegib megjelenhet az ondóban. A férfibetegek nem adományozhatnak spermát a Daurismo-kezelés alatt, valamint az utolsó adag után még legalább 30 napig. Ha a férfibetegnek női partnere van, fel kell hívni a figyelmét az ondón keresztüli expozíció lehetséges kockázataira, valamint arra, hogy mindig alkalmazzon hatásos fogamzásgátlást, beleértve gumióvszert (lehetőség szerint spermiciddel), még vasectomia esetén is, hogy a terhes vagy fogamzóképes női partnert ne tegye ki a Daurismo hatásainak a kezelés alatt, valamint az utolsó adag bevétele után még legalább 30 napig. A férfibetegeknek azonnal tájékoztatniuk kell a kezelőorvosukat, ha a női partnerük teherbe esik a Daurismo-kezelés alatt, valamint az utolsó adag utáni 30 napban (lásd 4.4 pont).

#### Terhesség

Nincsenek rendelkezésre álló adatok a Daurismo terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan. A Daurismo hatásmechanizmusa, valamint az állatokon végzett embryofoetalis fejlődési toxicitási vizsgálatok eredményei alapján a glaszdegib ártalmas lehet a magzatra, ha terhes nőknél alkalmazzák (lásd 5.3 pont). A Daurismo nem alkalmazható terhesség alatt és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást (lásd 4.4 pont).

## Szoptatás

Nem végeztek humán vizsgálatokat a glaszdegib tejelválasztásra gyakorolt hatásának, az anyatejben való megjelenésének, valamint a szoptatott csecsemőre gyakorolt hatásainak felmérésére. Nem ismert, hogy a glaszdegib és metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A glaszdegib szoptatott csecsemőnél várható, súlyos kimenetelű mellékhatásainak lehetősége miatt a Daurismo-kezelés alatt, valamint az utolsó dózis után még legalább egy hétig a szoptatás nem javasolt (lásd 5.3 pont).

## Termékenység

Nem klinikai biztonságossági eredmények alapján a glaszdegib károsíthatja a férfi reprodukzív funkciót. A Daurismo-kezelés megkezdése előtt a férfiaknak tanácsot kell kérniük a termékenység megőrzésére vonatkozóan. A hatásmechanizmusa alapján a Daurismo károsíthatja a női termékenységet (lásd 5.3 pont).

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Daurismo kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Daurismo szedése alatt azonban a kimerültséget és egyéb olyan tüneteket (pl. izomgörcsöket, fájdalmat, hányingert) tapasztaló betegeknek, amelyek a normál reakciós képességeket befolyásolják, a gépjárművezetés és a gépek kezelése során óvatosnak kell lenniük.

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összefoglalása

A Daurismo teljes biztonságossági profilja klinikai vizsgálatokból nyert adatokon alapul, köztük az 1. vizsgálat adatain, amelyet 84 betegen végeztek, akik AML-ben (N = 75) és magas kockázatú MDS-ben (N = 9) szenvedtek. Az adatkészletben a Daurismo medián expozíciója 75,5 nap volt.

A Daurismo-t kapó betegeknél leggyakrabban ( $\geq 20\%$ ) jelentett mellékhatások az anaemia (45,2%) a haemorrhagiák (45,2%), a lázas neutropenia (35,7%), a hányinger (35,7%), a csökkent étvágy (33,3%), a kimerültség (30,9%), az izomgörcsök (30,9%), a thrombocytopenia (30,9%), a láz (29,7%), a hasmenés (28,5%), a pneumonia (28,5%), a dysgeusia (26,1%), a perifériás oedema (26,1%), a székrekedés (25,0%), a hasi fájdalom (25,0%), a bőrkiütés (25,0%), a dyspnoe (25,0%), a hányás (21,4%) és a testtömegcsökkenés (20,2%) voltak.

A Daurismo-t kapó betegeknél leggyakrabban jelentett, dóziscsökkentéshez vezető mellékhatások az izomgörcsök (4,7%), a kimerültség (3,5%), a lázas neutropenia (3,5%), az anaemia (2,3%), a thrombocytopenia (2,3%) és a QT-intervallum megnyúlása az elektrokardiogramon (2,3%) voltak. A Daurismo-t kapó betegeknél leggyakrabban jelentett, az alkalmazás végleges leállításához vezető mellékhatások a pneumonia (5,9%), a lázas neutropenia (3,5%) és a hányinger (2,3%) voltak.

#### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 6. táblázat a Daurismo bejelentett mellékhatásait tartalmazza. A mellékhatások szervrendszer és gyakorisági kategória szerint vannak felsorolva. A gyakorisági kategóriák meghatározása: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ) és gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ). Az egyes gyakorisági csoportokban a mellékhatások felsorolása a bármely fokú gyakoriságok szerint csökkenő sorrendben történik.

6. táblázat. A klinikai vizsgálatokban jelentett mellékhatások (N = 84)

Szervrendszer	Előnyben részesített kifejezés	Bármely fokú		
		Gyakoriság	Bármely fokú (%)	≥ 3. fokú (%)
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Pneumonia	Nagyon gyakori	28,5	23,8
	Sepsis	Gyakori	5,9	5,9
	Húgyúti fertőzés	Gyakori	5,9	1,1
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Anaemia	Nagyon gyakori	45,2	41,6
	Lázás neutropenia	Nagyon gyakori	35,7	35,7
	Thrombocytopenia	Nagyon gyakori	30,9	30,9
	Neutropenia	Nagyon gyakori	15,4	11,9
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Csökkenett étvágy	Nagyon gyakori	33,3	3,5
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Dysgeusia <sup>a</sup>	Nagyon gyakori	26,1	0,0
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Megnyúlt QT-intervallum az elektrokardiogramon <sup>b</sup>	Gyakori	8,3	3,5
	Pitvarfibrilláció	Gyakori	7,1	2,3
Érbetegségek és tünetek	Haemorrhagiák <sup>c</sup>	Nagyon gyakori	45,2	11,9
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Dyspnoe	Nagyon gyakori	25,0	7,1
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger	Nagyon gyakori	35,7	2,3
	Hasmenés	Nagyon gyakori	28,5	4,7
	Székrekedés	Nagyon gyakori	25,0	1,1
	Abdominalis fájdalom <sup>d</sup>	Nagyon gyakori	25,0	0,0
	Hányás	Nagyon gyakori	21,4	2,3
	Stomatitis	Gyakori	4,7	0,0
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Kiütés <sup>e</sup>	Nagyon gyakori	25,0	2,3
	Alopecia	Nagyon gyakori	10,7	0,0
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Izomgörcsök <sup>f</sup>	Nagyon gyakori	30,9	5,9
	Arthralgia	Nagyon gyakori	11,9	0,0
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Kimerültség	Nagyon gyakori	30,9	14,2
	Testtömegcsökkenés	Nagyon gyakori	20,2	2,3
	Láz	Nagyon gyakori	29,7	2,3

Szervrendszer	Előnyben részesített kifejezés	Bármely fokú		
		Gyakoriság	Bármely fokú (%)	≥ 3. fokú (%)
	Perifériás oedema	Nagyon gyakori	26,1	0,0
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>	Csökkent thrombocytaszám	Nagyon gyakori	16,6	16,6
	Csökkent fehérvérsejtszám	Nagyon gyakori	15,4	13,0
	Csökkent neutrophilszám	Nagyon gyakori	13,0	13,0

<sup>a</sup>. A dysgeusia a következő előnyben részesített kifejezéseket foglalja magában: dysgeusia, ageusia.

<sup>b</sup>. A megnyúlt QT-intervallum az elektrokardiogramon a következő előnyben részesített kifejezéseket foglalja magában: megnyúlt QT-intervallum az elektrokardiogramon, ventricularis tachycardia.

<sup>c</sup>. A haemorrhagia a következő preferált terminusokat foglalja magában: petechiák, epistaxis, zúzódás, haematoma, intracranialis haemorrhagia, purpura, rectalis haemorrhagia, analis haemorrhagia, ecchymosis, gastrointestinalis haemorrhagia, invérzés, haematuria, haemorrhagia, vérzés a szájban, cerebralis haemorrhagia, kötőhártya-bevérzés, contusio a szem körül, vérzés a szemben, gyomorvérzés, haematemesis, haemoptysis, aranyeres vérzés, implantációs helyi vérzés, injekciós helyi véraláfutás, retroperitonealis haematoma, subarachnoidalis haemorrhagia, thromboticus thrombocytopeniás purpura, trachealis haemorrhagia, urethralis haemorrhagia.

<sup>d</sup>. Az abdominalis fájdalom a következő előnyben részesített kifejezéseket foglalja magában: abdominalis fájdalom, felhisi fájdalom, alhasi fájdalom.

<sup>e</sup>. A kiütés a következő előnyben részesített kifejezéseket foglalja magában: erythema, pruritus, kiütés, macularis bőrkiütés, maculopapulosus kiütés, viszkető kiütés.

<sup>f</sup>. Az izomgörcsök a következő előnyben részesített kifejezéseket foglalja magában: önkéntelen izomösszehúzódás, izomgörcsök, izommerevség, csont- és izomrendszeri fájdalom, myalgia.

#### Kiválasztott mellékhatások leírása

##### *Izomgörcsök*

Az 1. vizsgálatban a Daurismo-val és alacsony dózísú citarabinnal együttesen kezelt betegek 22,6%-ánál, míg az önmagában adott alacsony dózísú citarabinnal kezelték 4,8%-ánál jelentettek (bármilyen fokú) izomgörcsöket. 3. és 4. fokú izomgörcsöt a Daurismo-val és alacsony dózísú citarabinnal együttesen kezelt karon a betegek 4,7%-ánál, míg az önmagában adott alacsony dózísú citarabinnal kezelt karon egyetlen betegnél sem jelentettek.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

#### **4.9 Túladozás**

A Daurismo-nak nincs specifikus antidotuma. A Daurismo-túladozás kezelését a tüneti kezelés és az EKG-monitorozás jelenti.

A glaszdegibet klinikai vizsgálatokban legfeljebb napi 640 mg dózisban alkalmazták. A jelentett dóziskorlátozó toxicitások közé tartozott a hányinger, a hányás, a kiszáradás, a hypotonia, a kimerültség, a szédülés, a hypoxia, a pleuralis folyadékgyülem és a perifériás oedema.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antineoplasztikus szerek, egyéb antineoplasztikus szerek, ATC kód: L01XJ03

#### Hatásmechanizmus

A glaszdegib a Hedgehog (Hh) szignáltranszdukciós útvonal inhibitora, a Smoothened (SMO) transzmembrán proteinhez kötődik, ami csökkent gliomaasszociált onkogén (GLI) transzkripciós faktor aktivitáshoz és downstream szignalizációhoz vezet. A Hh útvonal szignalizációja a leukaemiás őssejtek (leukaemic stem cell - LSC) populációjának fenntartásához szükséges, így a glaszdegib SMO-hoz kötődésével és gátlásával csökken a GLI1 szintje az AML-sejtekben és csökken az AML-sejtek leukaemiainicializáló potenciálja. A Hh útvonal szignalizációja a kemoterápiával és a célzott terápiával szembeni rezisztenciában is szerepet játszik. Az AML preklinikai modelljében a glaszdegib és az alacsony dózisu citarabin együttes alkalmazása nagyobb mértékben gátolta a tumor méretnövekedését, mint az önmagában alkalmazott glaszdegib vagy az önmagában alkalmazott alacsony dózisu citarabin. A kombináció hatásmechanizmusa azonban nem teljesen tisztázott.

#### Szív-elektrofiziológia

A szívfrekvenciával korrigált QT- (QTc-) intervallum megnyúlását figyelték meg a Daurismo-val kezelt betegeknél  $> 270$  mg-os, terápiás dózis feletti dózisonál. A glaszdegib alkalmazásának a korrigált QT-intervallumra gyakorolt hatását egy randomizált, egyszeri dózisos, kettős vak, 4-féle átkeresztződéses, placebo- és nyílt módon moxifloxacin-kontrollos vizsgálatban 36 egészséges alany részvételével. A terápiás plazmakoncentrációnál (amelyet egyszeri 150 mg-os dózissal értek el) a legnagyobb, a placebo- és a kiindulásiszinthez igazított, korrigált QT-intervallum-változás 8,03 ms volt (90%-os CI: 5,85–10,22 ms). A terápiás plazmakoncentráció körülbelül kétszeresénél (terápiás dózis feletti dózis, amelyet egyszeri, 300 mg-os dózissal értek el) a QTc-változás 13,43 ms volt (95%-os CI: 11,25–15,61 ms). A pozitív kontrollként alkalmazott moxifloxacin (400 mg) átlagosan 13,87 ms QTc-változást mutatott a kiindulási értékhez képest. Az alanyok egyike sem teljesítette az abszolút  $\geq 480$  ms-os korrigált QT-intervallum vagy a kiinduláshoz képest  $\geq 30$  ms korrigált QT-intervallum-növekedés kategóriakritériumot az adott kezelést követően. Az EKG-n tapasztalt elváltozások egyikét sem értékelték klinikailag szignifikánsnak, és a vizsgálóorvosok nem jelentették azokat nemkívánatos eseményként (lásd 4.4 pont).

Emellett sorozatos, háromszoros EKG-t vettek fel egyszeri vagy többszöri dózis után, hogy felmérjék az önmagában adott glaszdegib korrigált QT-intervallumra gyakorolt hatását 70, előrehaladott rosszindulatú daganatos betegnél (5 mg – 640 mg naponta egyszer). Az expozíció-válasz elemzés alapján a QTc becsült átlagos változása a kiinduláshoz képest 5,30 ms volt (95%-os CI: 4,40–6,24 ms) a javasolt naponta egyszeri 100 mg-os glaszdegib dózis alkalmazását követő egyensúlyi állapotban, átlagos megfigyelt  $C_{max}$ -értéknél.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Daurismo alacsony dózisu citarabinnal együttesen történő alkalmazását egy multicentrikus, randomizált, nyílt, 2. fázisú vizsgálatban (1. vizsgálat) tanulmányozták összesen 132 betegnél, köztük 116 olyan betegnél, akik korábban nem kezelt, *de novo* vagy másodlagos AML-ben szenvedtek, és akik nem voltak alkalmasak intenzív kemoterápiára az alábbi kritériumok legalább egyikének teljesülése miatt: a)  $\geq 75$  éves kor, b) súlyos szívbetegség, c) kiindulási Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) teljesítményszám értéke 2, illetve d) kiindulási szérumszint kreatinin  $> 1,3$  mg/dl. A betegeket 2:1 arányban randomizálták a következők egyikére: Daurismo (naponta egyszer 100 mg szájon át) plusz alacsony dózisu citarabin (20 mg sc. naponta kétszer, a 28 napos ciklus 1–10. napján) (n = 78) vagy alacsony dózisu citarabin önmagában (n = 38), 28 napos ciklusokban, a betegségprogresszióig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig. A betegeket a randomizáláskor

prognosztikai kockázati tényező szerint (jó/közepes vagy rossz) rétegezték a citogenetikai eredmény alapján.

A kiindulási demográfiai és betegségjellemzők a 7. táblázatban láthatók. A két kezelési kar általában kiegyensúlyozott volt a kiindulási demográfiai jellemzők és betegségjellemzők tekintetében. A két kart tekintve az AML-betegek 40%-a minősült rossznak citogenetikai kockázat szempontjából, és 60% minősült jónak/közepesnek.

A hatásosságot a teljes túlélés (OS; a randomizálás dátumától a bármely okból bekövetkező elhalálozásig számítva) javulása alapján határozták meg a Daurismo plusz alacsony dóziszú citarabin kar és az önmagában alkalmazott alacsony dóziszú citarabin kar összehasonlításával. Körülbelül 20 hónapos medián utánkövetés után, amelyben 81% elhalálozást figyeltek meg, a Daurismo plusz alacsony dóziszú citarabin jobbnak bizonyult az önmagában alkalmazott citarabinhoz képest az AML-betegeknél (1. ábra). A hatásossági eredmények a 8. táblázatban láthatók.

**7. táblázat. A kiindulási demográfiai adatok és a betegség jellemzői AML-es betegeknél**

<b>Demográfiai és betegségjellemzők</b>	<b>Daurismo plusz alacsony dóziszú citarabin (N = 78)</b>	<b>Alacsony dóziszú citarabin önmagában (N = 38)</b>
<b>Demográfiai adatok</b>		
<b>Életkor</b>		
Medián (min., max.) (év)	77 (64, 92)	76 (58, 83)
≥ 75 év N (%)	48 (62)	23 (61)
<b>Nem, N (%)</b>		
Férfi	59 (76)	23 (61)
Nő	19 (24)	15 (39)
<b>Rassz, N (%)</b>		
Fehér	75 (96)	38 (100)
Fekete vagy afroamerikai	1 (1)	0 (0)
Ázsiai	2 (3)	0 (0)
<b>Betegségjellemzők</b>		
<b>Betegségelőzmények, N (%)</b>		
<i>De novo</i> AML	38 (49)	18 (47)
Másodlagos AML	40 (51)	20 (53)
<b>Hipometiláló szer (decitabin vagy azacitidin) korábbi alkalmazása, N (%)</b>	11 (14)	6 (16)
<b>ECOG PS<sup>a</sup>, N (%)</b>		
0–1	36 (46)	20 (53)
2	41 (53)	18 (47)
<b>Citogenetikai kockázati státusz, N (%)</b>		
Jó/közepes	49 (63)	21 (55)
Rossz	29 (37)	17 (45)
<b>Kiindulási súlyos szívbetegség, N (%)</b>	52 (67)	20 (53)
<b>Kiindulási szérum kreatinin &gt; 1,3 mg/dl, N (%)</b>	15 (19)	5 (13)

Rövidítések: AML = akut myeloid leukaemia; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group teljesítményszám; N = betegszám.

<sup>a</sup> A kiindulási ECOG PS-t egy betegnél nem jelentették le a Daurismo plusz alacsony dóziszú citarabin karon.

8. táblázat. AML hatásossági eredmények az 1. vizsgálatból

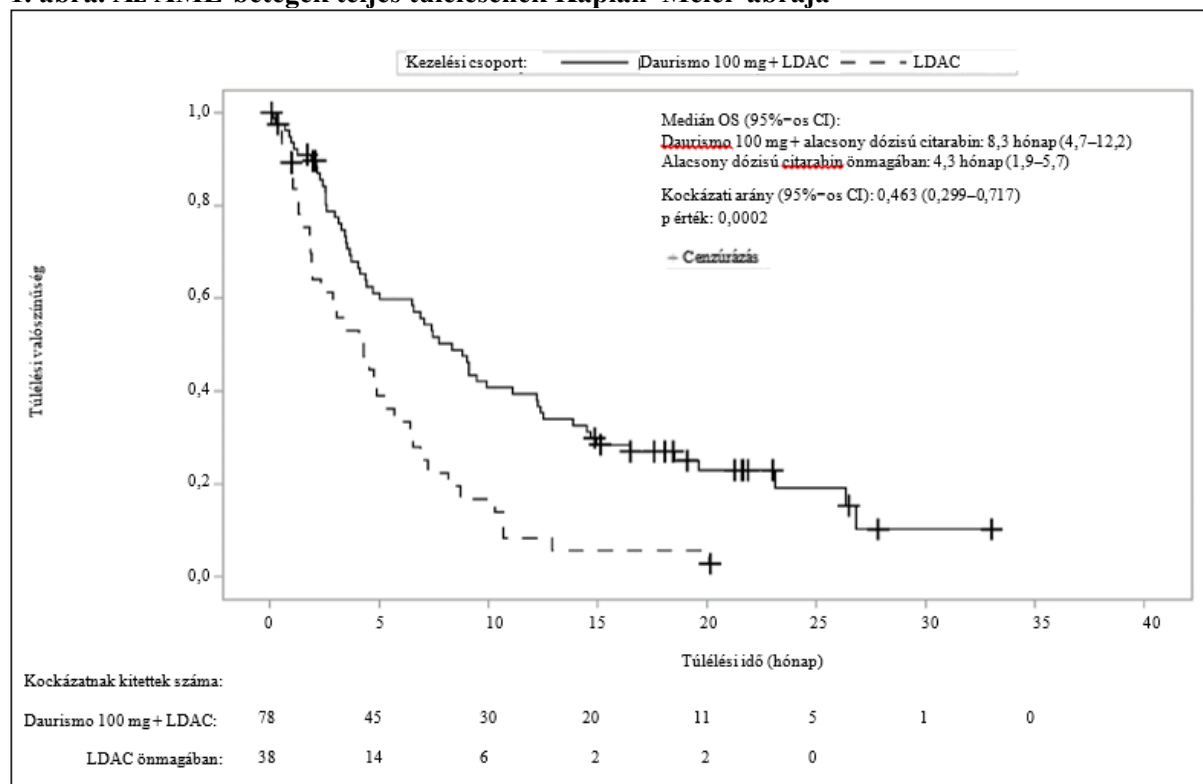
Végpont/vizsgálati populáció	Daurismo plusz alacsony dóziszú citarabin	Alacsony dóziszú citarabin önmagában
<b>OS az AML vizsgálati populációban</b>	N = 78	N = 38
Medián túlélés, hónap (95%-os CI)	8,3 (4,7–12,2)	4,3 (1,9–5,7)
Kockázati arány (95%-os CI) <sup>a</sup>	0,463 (0,299;0,717)	
p érték <sup>b</sup>	0,0002	
<b>OS a de novo AML vizsgálati populációban</b>	N = 38	N = 18
Medián túlélés, hónap (95%-os CI)	6,6 (3,7;12,4)	4,3 (1,3;10,7)
Kockázati arány (95%-os CI) <sup>a</sup>	0,670 (0,362,1,239)	
p érték <sup>b</sup>	0,0991	
<b>OS a másodlagos AML vizsgálati populációban</b>	N = 40	N = 20
Medián túlélés, hónap (95%-os CI)	9,1 (4,4;16,5)	4,1 (1,5;6,4)
Kockázati arány (95%-os CI) <sup>a</sup>	0,287 (0,151;0,548)	
p érték <sup>b</sup>	< 0,0001	
<b>Jó/közepes citogenetikai kockázati csoport</b>	N = 49	N = 21
Medián túlélés, hónap (95%-os CI)	11,1 (7,1;14,9)	4,4 (1,8;8,7)
Kockázati arány (95%-os CI) <sup>a</sup>	0,417 (0,233;0,744)	
p érték <sup>b</sup>	0,0011	
<b>Rossz citogenetikai kockázati csoport</b>	N = 29	N = 17
Medián túlélés, hónap (95%-os CI)	4,4 (3,4;9,1)	3,1 (1,1;6,4)
Kockázati arány (95%-os CI) <sup>a</sup>	0,528 (0,273;1,022)	
p érték <sup>b</sup>	0,0269	

Rövidítések: AML = akut myeloid leukaemia; CI = konfidenciaintervallum; N = betegszám; OS = teljes túlélés.

<sup>a</sup>. Kockázati arány (Daurismo plusz alacsony dóziszú citarabin/alacsony dóziszú citarabin önmagában), Cox-féle arányossági kockázati modell alapján, amelyet a prognózissal rétegeztek.

<sup>b</sup>. 1 oldalas p érték a rétegzett log-rang próbából, a citogenetikai kockázat alapján.

1. ábra. Az AML-betegek teljes túlélésének Kaplan–Meier-ábrája



Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; LDAC = alacsony dóziszú citarabin; OS = teljes túlélés.

Az OS javulása konzisztens volt a citogenetikai kockázat alapján előzetesen meghatározott alcsoportokban.

A vizsgáló által jelentett válasz alapján számszerűen magasabb arányban érték el teljes választ (CR) (melynek meghatározása: abszolút neutrofilszám  $\geq 1000$ /mikrol, thrombocytaszám  $\geq 100\ 000$ /mikrol,  $< 5\%$  csontvelőblaszt, nem igényel transzfúziót és nincs extramedullaris betegsége) az AML-betegeknél a Daurismo plusz alacsony dóziszú citarabin karon (17,9% [95%-os CI: 9,4%; 26,5%]) az önmagában adott alacsony dóziszú citarabin karhoz képest (2,6% [95%-os CI: 0,0%; 7,7%]).

### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Daurismo vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől AML kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás

Egyszeri 100 mg-os glaszdegib dózis bevitelét követően a szer gyorsan elérte a csúcs plazmakoncentrációt, 2 óra medián  $T_{max}$ -értékkel. Az egyensúlyi állapot eléréséig ismétlődően, napi egyszer 100 mg készítmény alkalmazása után a glaszdegib medián  $T_{max}$ -értéke körülbelül 1,3 óra és 1,8 óra között volt.

### Az étkezések hatása

A glaszdegib tabletták szájon át történő alkalmazás után az átlagos abszolút biohasznosulás 77,1% az intravénás alkalmazással összehasonlítva. A glaszdegib bevétele magas zsírtartalmú, magas kalóriatartalmú étellel 16%-kal alacsonyabb expozíciót ( $AUC_{inf}$ ) eredményezett az egész éjszakán át tartó éhezéshöz képest. Az ételnek a glaszdegib farmakokinetikájára gyakorolt hatása nem tekinthető klinikailag relevánsnak. A glaszdegib bevehető étellel és anélkül is.

Napi egyszeri 100 mg glaszdegib adagolás után a glaszdegib  $C_{max}$  átlaga (variációs koefficiense, %CV-értéke) 1252 ng/ml (44%), az  $AUC_{tau}$ -értéké pedig 17 210 ng•h/ml (54%) volt a rosszindulatú daganatos betegeknél.

### Eloszlás

A glaszdegib 91%-a kötődik a humán plazmaproteinekhez *in vitro*. A látszólagos eloszlási térfogat ( $V_z/F$ ) átlaga (%CV-értéke) 188 (20) l volt egyszeri 100 mg-os glaszdegib dózis bevitelét követően haematológiai malignitásokkal rendelkező betegeknél.

### Biotranszformáció

A glaszdegib elsődleges metabolikus útvonalai N-demetilációt, glükuronidációt, oxidációt és dehidrogenációt tartalmaznak. A plazmában a glaszdegib N-dezmetil nevű metabolitja 7,9%, az N-glükuronid nevű metabolitja 7,2%-ban felelős a keringő radioaktivitásért. Az egyéb metabolitok egyenként  $< 5\%$  keringő radioaktivitásért voltak felelősek.

### *In vitro* interakciós vizsgálatok

#### *In vitro* CYP-inhibíciók és -indukciók

*In vitro* vizsgálatok szerint a glaszdegib nem inhibitora a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 és CYP3A4/5 enzimeknek klinikailag releváns koncentrációban. *In vitro*



vizsgálatok szerint a glaszdegib nem induktora a CYP1A2, CYP2B6 vagy CYP3A4 enzimeknek klinikailag releváns koncentrációban.

#### Az UGT-inhibíció in vitro vizsgálatai

*In vitro* vizsgálatok szerint a glaszdegib nem inhibitora az uridin-difoszfát-gluküronil-transzferáz (UGT)1A4, UGT1A6, UGT2B7 és UGT2B15 enzimeknek klinikailag releváns koncentrációban. A glaszdegib képes az UGT1A1, és esetleg az UGT1A9 gátlására, azonban klinikailag releváns gyógyszerkölesönhatás nem várható.

#### A szervesanion- és szerveskation-transzporterinhibíció in vitro vizsgálatai

*In vitro* vizsgálatok szerint a glaszdegib nem inhibitora az (OATP)1B1 és OATP1B3 szervesanion-transzporter polipeptideknek, az (OAT)1 és OAT3 szervesanion-transzportereknek és az (OCT)2 szerveskation-transzporternek klinikailag releváns koncentrációban.

### Elimináció

A glaszdegib átlagos ( $\pm$  SD) plazma felezési ideje  $17,4 \pm 3,7$  óra volt egyszeri 100 mg-os glaszdegib dózis bevitelét követően a betegeknek. Az orális clearance mértani átlaga több dózis után 6,45 l/h volt. 100 mg, radioaktívan jelölt dózis glaszdegib szájon át történő bevitelét követően egészséges alanyokban a radioaktivitás 48,9%-át a vizeletben és 41,7%-át a székletben mutatták ki. A bejuttatott radioaktivitás teljes átlagos tömegegyensúlya az exkretumokban 90,6% volt. A változatlan glaszdegib volt a humán plazmában a legjellemzőbb vegyület, és a vegyülethez kapcsolódó összes anyag 69,4%-át adta. A glaszdegib dózis változatlan formájának 17,2%-a volt kimutatható a vizeletből és 19,5%-a a székletből.

### Linearitás/nem-linearitás

A szisztémás glaszdegib-expozíció egyensúlyi állapota ( $C_{max}$  és  $AUC_{tau}$ ) a dózissal egyenesen arányosan növekszik a napi egyszeri 5 mg és 600 mg közötti dózistartományban.

### Különleges betegcsoportok

#### Májkárosodás

Egy kimondottan farmakokinetikai célú vizsgálatban kimutatták, hogy az összes glaszdegib plazmaexpozíciója ( $AUC_{inf}$  és  $C_{max}$ ) hasonló volt a normál májfunkciójú alanyoknál és a mérsékelt májkárosodással élő alanyoknál (Child–Pugh B osztály), míg az  $UC_{inf}$ -érték mértani átlaga 24%-kal és a  $C_{max}$ -értéké 42%-kal volt alacsonyabb a súlyos májkárosodással élő alanyoknál (Child–Pugh C osztály) a normál májfunkciójú csoporttal összehasonlítva. A nem kötött glaszdegib exposíciója (nem kötött  $AUC_{inf}$ ) 18%-kal növekedett a mérsékelt májkárosodással élő alanyoknál, illetve 16%-kal a súlyos májkárosodással élő alanyoknál a normál májfunkciójú alanyokhoz képest. A nem kötött glaszdegib csúcsexpozíciója (nem kötött  $C_{max}$ ) mérsékelt májkárosodás esetén 1%-kal növekedett, míg súlyos májkárosodás esetén 11%-kal csökkent a normál májfunkciójú alanyokhoz képest. Ezek a változások nem tekinthetők klinikailag relevánsnak.

#### Vesekárosodás

Egy különböző mértékben károsodott vesefunkciójú betegek körében végzett, célzott farmakokinetikai vizsgálat adatai szerint a glaszdegib teljes exposíciója ( $AUC_{inf}$ ) mérsékelt vesekárosodás ( $30 \text{ ml/min} \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min}$ ) esetén 105%-kal, és súlyos vesekárosodás ( $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min}$ ) esetén 102%-kal növekedett a normál vesefunkciójú ( $\text{eGFR} \geq 90 \text{ ml/min}$ ) betegekhez képest. A glaszdegib csúcsexpozíciója ( $C_{max}$ ) mérsékelt vesekárosodással élő alanyok esetén 37%-kal, míg súlyos vesekárosodással élő alanyok esetén 20%-kal növekedett a normál vesefunkciójú alanyokhoz képest. Ezek a változások nem tekinthetők klinikailag relevánsnak.

#### Idősek

A Daurismo és alacsony dózisú citarabin kombinációs kezelést kapó betegek ( $n = 88$ ; 1. vizsgálat) 97,7%-a volt 65 éves vagy idősebb és 60,2%-a volt 75 éves vagy idősebb. Az 1. vizsgálatba nem

vontak be elegendő 65 évnél fiatalabb beteget ahhoz, hogy meghatározhassák a bejelentett mellékhatásokban tapasztalható különbségeket a 65 év felettiökhöz képest.

#### *Életkor, rassz, nem és testtömeg*

Kevés adat áll rendelkezésre a 65 évesnél fiatalabb betegekről. Felnőtt betegeken (n = 269) végzett populációs farmakokinetikai elemzések arra utalnak, hogy nincs klinikailag releváns hatása az életkornak, nemnek, rassznak és testtömegnek a glaszdegib farmakokinetikájára.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Az elsődleges célszervekkel kapcsolatos eredmények szerint patkányoknál az akár 26 hétig, kutyáknál az akár 39 hétig tartó ismételt, szájon át adott glaszdegib hatással volt a vesékre (degeneráció, nekrozis) patkányokban és kutyákban, a májra (nekrozis, gyulladás) csak kutyákban, illetve a herékre (degeneráció), a metszőfog-növekedésre (nekrozis, törés), a csontnövekedésre (az epiphysis részleges vagy teljes záródása) és a perifériás idegekre (axondegeneráció) csak patkányokban. További klinikai megfigyelések szerint mindkét fajnál jelentkezett alopecia, testtömegcsökkenés és izomremegés vagy -rángás, amelyek az SMO-inhibitorok gyógyszerosztályának ismert hatásai. Ezek a szisztémás toxicitások általában dóziszfüggők voltak, és a 100 mg-os javasolt klinikai dózisa jellemző megfigyelt, nem kötött AUC nem klinikai és klinikai összehasonlításán alapuló, klinikailag releváns expozíció körülbelül < 0,03 és 8-szorosa közötti tartományban figyelték meg őket.

A toxicitások teljes reverzibilitását mutatták ki 16 hetes gyógyulási időszak után a vese (degeneráció, nekrozis), a perifériás idegek (axondegeneráció), a tubuli seminiferi (heredegeneráció) és a klinikailag megfigyelt izomremegés vagy -rángás esetében, míg részleges gyógyulást figyeltek meg a máj (nekrozis, gyulladás) esetében. A megfigyelt alopecia, a csontot és a fogakat érintő hatások és a hypospermatogenesis a herében nem állt helyre. Emellett telemetriáson vizsgált kutyáknál QTc-megnyúlást azonosítottak, amikor a nem kötött C<sub>max</sub>-expozíció körülbelül 4-szerese volt a napi 100 mg-os javasolt klinikai dózisa jellemző nem kötött C<sub>max</sub>-expozíciónak.

A glaszdegib nem volt mutagén az *in vitro* bakteriális reverzmutációs (Ames) tesztben, és nem volt klasztogén a humán lymphocyták *in vitro* kromoszóma-aberrációs vizsgálatában. A glaszdegib nem volt klasztogén vagy aneugén a patkány mikronukleusztesztben.

A glaszdegibbel nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat.

Patkányokon végzett, ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban, napi  $\geq 50$  mg/ttkg glaszdegibet alkalmazva a hím reprodukciós traktusnál megfigyelték a herék nemkívánatos elváltozásait, köztük a minimálistól súlyos fokig terjedő hypospermatogenezist, amelyet a spermatogoniumok, spermacyták és spermaticák részleges vagy teljes elvesztésével lehetett jellemezni, valamint a herék degenerációját. A hypospermatogenesis nem állt helyre, azonban a heredegeneráció elmúlt. A hím patkányokban a herékkel kapcsolatos nemkívánatos események napi 50 mg/ttkg-tól voltak azonosíthatók, ami a napi egyszeri 100 mg dózisa megfelelő humán expozíció körülbelül 8-szoros szisztémás expozíciójának felel meg (az adott fajra jellemző nem kötött AUC alapján). A NOAEL biztonságossági határa (napi 10 mg/ttkg) 0,6, így alacsonyabb, mint a klinikailag releváns érték.

A patkányokon és nyulakon végzett embryofoetális fejlődési toxicitási vizsgálatokban a glaszdegib súlyosan toxikus volt a fogamzásra, amint a magzatok teljes felszívódása és/vagy elhajtása, valamint az alacsony dózisa teratogén hatása bizonyította. A teratogén hatások közé tartoztak a craniofacialis deformációk, a végtagok, mancsok/ujjak, törzs és farok deformációja, agytágulat, rossz helyen lévő/deformált szemek, deformált fej, apró nyelv, a szápad, a fogak és a zsigerek hiánya, rekeszizomsérv, oedema, közös truncus arteriosus, szívdefektusok, hiányzó tüdő, hiányzó trachea, borda- és csigolya-abnormalitások, valamint a végtagcsontvázat (különösen a hosszú csontokat) érintő deformációk vagy hiányok. Súlyos fejlődési rendellenességeket figyeltek meg olyan anyai szisztémás expozíciónál, ami a napi egyszer 100 mg releváns humán javasolt dózisa alacsonyabb expozíciót jelentett.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag

nátrium-keményítő-glikolát  
mikrokristályos cellulóz (E460(i))  
kalcium-hidrogén-foszfát (vízmentes) (E341ii)  
magnézium-sztearát (E470b)

#### Filmbevonat

laktóz-monohidrát  
hipromellóz (E464)  
titán-dioxid (E171)  
makrogol (E1521)  
triacetin (E1518)  
sárga vas-oxid (E172)  
vörös vas-oxid(E172) (csak a 100 mg-os tablettánál)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

4 év.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Poli(vinil-klorid) (PVC) buborékcsomagolás alumíniumfóliával lezárva, amely 10 db filmtablettát tartalmaz, vagy nagy denzitású polietilén (HDPE) tartály polipropilén lezárással, amely 30 db vagy 60 db filmtablettát tartalmaz.

#### Daurismo 25 mg filmtabletta

Egy doboz 60 db filmtablettát tartalmaz 6 buborékcsomagolásban.  
Egy doboz 60 db filmtablettát tartalmaz HDPE tartályban.

#### Daurismo 100 mg filmtabletta

Egy doboz 30 db filmtablettát tartalmaz 3 buborékcsomagolásban.  
Egy doboz 30 db filmtablettát tartalmaz HDPE tartályban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

Daurismo 25 mg filmdoboz  
EU/1/20/1451/001  
EU/1/20/1451/002

Daurismo 100 mg filmdoboz  
EU/1/20/1451/003  
EU/1/20/1451/004

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. június 26.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Németország

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

### **• Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja biztosítja, hogy minden olyan tagállamban, ahol a Daurismo-t forgalomba hozzák, minden férfi beteget felíró orvosokon keresztül ellátja a betegkártyával. A betegkártyának a következő kulcsfontosságú elemeket kell tartalmaznia:

- A glasdegib jelen lehet a spermában, amely potenciálisan veszélyes lehet a reprodukív és fejlődési toxicitásra

- Hatékony fogamzásgátlást (óvszer spermiciddel, ha van ilyen) kell alkalmazni, még a vazektómia után, és legalább az utolsó adag után legalább 30 napig, mivel a férfi betegek női partnerei sperma révén glasdegibnak vannak kitéve
- Annak fontosságát, hogy az egészségügyi szolgáltatót tájékoztassák a terhesség gyanúja esetén, akár női beteg, akár férfi beteg női partnere érintett
- Emlékeztető emlékeztető arra, hogy ne adjon spermát a Daurismo szedése közben és az utolsó adag bevétele után 30 napig
- Javaslat: a glasdegib-kezelés megkezdése előtt a férfiaknak tanácsot kell kérni a hatékony termékenységmegőrzéséről.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**



## **A. CÍMKESZÖVEG**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****DOBOZ – 25 MG TABLETTA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Daurismo 25 mg filmtabletta  
glaszdegib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

25 mg glaszdegibnek megfelelő glaszdegib-maleátot tartalmaz tablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz. (További információkért lásd a betegtájékoztatót.)

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

60 db filmtabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK****10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/20/1451/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Daurismo 25 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****TARTÁLYCÍMKE – 25 MG TABLETTA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Daurismo 25 mg filmtabletta  
glaszdegib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

25 mg glaszdegibnek megfelelő glaszdegib-maleátot tartalmaz tablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz. (További információkért lásd a betegtájékoztatót.)

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

60 db filmtabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK****10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/20/1451/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Daurismo 25 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS – 25 MG TABLETTA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Daurismo 25 mg tablettá  
glaszdegib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Pfizer Europe MA EEIG (a forgalomba hozatali engedély jogosultjának logójaként)

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**DOBOZ – 100 MG TABLETTA**

### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Daurismo 100 mg filmtabletta  
glaszdegib

### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

100 mg glaszdegibnek megfelelő glaszdegib-maleátot tartalmaz tablettánként.

### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz. (További információkért lásd a betegtájékoztatót.)

### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

30 db filmtabletta

### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás.

### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

### **10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/20/1451/004

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Daurismo 100 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN



**KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****TARTÁLYCÍMKE – 100 MG TABLETTA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Daurismo 100 mg filmtabletta  
glaszdegib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

100 mg glaszdegibnek megfelelő glaszdegib-maleátot tartalmaz tablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz. (További információkért lásd a betegtájékoztatót.)

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

30 db filmtabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK****10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/20/1451/003

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Daurismo 100 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS – 100 MG TABLETTA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Daurismo 100 mg tablettá  
glaszdegib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Pfizer Europe MA EEIG (a forgalomba hozatali engedély jogosultjának logójaként)

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Daurismo 25 mg filmtabletta Daurismo 100 mg filmtabletta glaszdegib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Daurismo és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Daurismo szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Daurismo-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Daurismo-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer a Daurismo és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A Daurismo rákellenes gyógyszer, melynek hatóanyaga a glaszdegib.

A Daurismo-t egy másik rákellenes gyógyszerrel, a citarabinnal együtt kell alkalmazni felnőttek újonnan diagnosztizált vérrákjának, az akut mieloid leukémiának (AML) a kezelésére.

#### **Hogyan hat a Daurismo?**

AML-ben a rákos sejtek, az őssejtek folyamatosan termelik az új leukémiás ráksejteket. A Daurismo ezen őssejtek kulcsfontosságú élettani folyamatát, az úgynevezett Hedgehog (Hh) jelátviteli útvonalat gátolja. Ez csökkenti az új rákos sejteket előállító képességüket. A Hedgehog útvonal gátlásával a Daurismo érzékenyebbé teheti a rákos sejteket az AML kezelésére alkalmazott rákgyógyszerrel, a citarabinnal szemben. A Daurismo a citarabin nevű gyógyszerrel kombinálva csökkentheti a rosszindulatú daganat növekedését és esetleg fokozhatja a rákos sejtek pusztulását, s ezzel meghosszabbíthatja a betegek várható élettartamát.

Ha kérdése van a Daurismo hatásával kapcsolatban, vagy hogy miért írták fel Önnek, kérdezze meg kezelőorvosát.

## 2. Tudnivalók a Daurismo szedése előtt

### Ne szedje a Daurismo-t,

- ha allergiás a glazdegibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Daurismo szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel,

- ha Ön vagy partnere fogamzóképes (lásd a Terhesség, szoptatás és termékenység pontot);
- ha valaha megfigyelték Önnél a QT-intervallum megnyúlását (a szív elektromos aktivitásának elváltozása, ami súlyosan szabálytalan szívverést okozhat) vagy ha előfordulhat Önnél ilyen betegség;
- ha olyan gyógyszereket szed, amelyekről azt mondták Önnek, hogy megnyújtják a QT-intervallumot;
- ha vértesztet azt mutatják, kóros elektrolitszintek mérhetők Önnél (pl. kalcium, magnézium, kálium);
- ha veseproblémái vannak;
- ha a kórtörténetében izomgörcsök vagy izomgyengeség szerepel.

A gyógyszer szedése alatt azonnal tájékoztassa kezelőorvosát,

- ha fájnak az izmai vagy megmagyarázhatatlan izomgörcs vagy izomgyengeség alakul ki Önnél a Daurismo-kezelés alatt. Szükség lehet arra, hogy kezelőorvosa megváltoztassa az adagolást, illetve ideiglenesen vagy véglegesen leállítsa a kezelést.

### Gyermekek és serdülők

A Daurismo nem alkalmazható 18 év alatti betegeknél.

### Egyéb gyógyszerek és a Daurismo

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ilyenek a vény nélkül kapható és a gyógynövénykészítmények is. Erre azért van szükség, mert a Daurismo befolyásolhatja más gyógyszerek hatását. Egyes más gyógyszerek is befolyásolhatják a Daurismo hatását.

Különösen az alábbiak növelhetik a Daurismo mellékhatásainak kockázatát:

- boceprevir – a hepatitisz C kezelésére alkalmazott gyógyszer;
- kobicisztát, ritonavir, telaprevir – a HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszerek;
- itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, pozakonazol – gombás fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek;
- troleandomicin – bakteriális fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszer;
- konivaptán – a víz- és sóháztartási egyensúly zavarát szabályozó gyógyszer;
- amiodaron, dizopiramid, dofetilid, ibutilid, szotalol, kinidin – szívbetegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek;
- droperidol, haloperidol, primozid – pszichotikus kórképek kezelésére alkalmazott gyógyszerek;
- moxifloxacin – bizonyos bakteriális fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszer;
- metadon – fájdalom és opioid-függőség kezelésére alkalmazott gyógyszer.

Az alábbi gyógyszerek csökkenthetik a Daurismo hatásosságát:

- karbamazepin, fenitoin, epilepszia-ellenes szerek – görcsrohamok kezelésére alkalmazott gyógyszerek;
- rifampicin – tuberkulózis (TBC) kezelésére alkalmazott gyógyszer;
- közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) – enyhe depresszió és szorongás kezelésére alkalmazott gyógynövénykészítmény;
- enzalutamid – prosztatarák kezelésére alkalmazott gyógyszer;
- mitotán – mellékveserák kezelésére alkalmazott gyógyszer;
- boszentán – magas vérnyomás kezelésére alkalmazott gyógyszer;

- efavirenz, etravirin – HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszerek;
- modafinil – alvászavarok kezelésére alkalmazott gyógyszer;
- nafcillin – bizonyos bakteriális fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszer.

### **A Daurismo egyidejű bevétele étellel és itallal**

Ne fogyasszon grépfrútlét vagy grépfrútot, amíg Daurismo-kezelésben részesül, mivel az befolyásolhatja a Daurismo mennyiségét a szervezetében.

### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

#### Terhesség

A Daurismo szedése alatt nem szabad teherbe esnie, és nem szedheti azt, ha terhes. A Daurismo súlyos születési rendellenességet okozhat a csecsemőknél, vagy a magzat halálát okozhatja.

Kezelőorvosa további információval látja majd el Önt a Daurismo magzatra kifejtett hatásairól, és terhességi tesztet fog elvégezni Önnél a gyógyszer szedésének megkezdése előtt.

Azonnal beszélnie kell kezelőorvosával, ha Ön vagy partnere teherbe esik vagy azt gondolják, terhes lehet a kezelés alatt és a Daurismo utolsó dózisa utáni 30 napban. Ha terhes, úgy gondolja, hogy terhes lehet vagy terhességet tervez, kérjen tanácsot kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

#### Fogamzásgátlás nőknél és férfiaknál

##### *Nők*

Mindig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a Daurismo szedése alatt, valamint az utolsó Daurismo adag után még legalább 30 napig. Beszélje meg kezelőorvosával az Önnek és partnerének alkalmas fogamzásgátlási módszereket.

##### *Férfiak*

A férfiaknak mindig hatékony fogamzásgátlást, köztük gumióvszert kell alkalmazni (lehetőség szerint spermaölvél) a Daurismo szedése alatt, valamint az utolsó Daurismo adag után még legalább 30 napig még abban az esetben is, ha vazektómián estek át.

Nem adományozhat spermát, amíg szedi a Daurismo-t, valamint az utolsó adag Daurismo bevétele utáni legalább 30 napban.

#### Szoptatás

Ne szoptasson, amíg szedi a Daurismo-t, illetve az utolsó adag Daurismo bevitelét követő héten sem. Nem ismert, hogy a Daurismo kiválasztódik-e az anyatejbe és kárt okoz-e a csecsemőnek.

#### Termékenység

A Daurismo károsan befolyásolhatja a férfi és a női termékenységet. A Daurismo szedése előtt beszéljen kezelőorvosával a termékenység megőrzésének lehetőségeiről.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Ha fáradt, izomgörcsei, fájdalma vagy hányingere van a Daurismo-kezelés alatt, legyen nagyon óvatos gépjárművezetéskor és gépek kezelésekor.

### **A Daurismo nátriumot tartalmaz**

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (kevesebb mint 23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz a Daurismo gyakorlatilag „nátriummentes”.

### **A Daurismo laktózt tartalmaz**

A készítmény laktózt tartalmaz (ami tejben és tejtermékekben fordul elő).

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

### 3. Hogyan kell szedni a Daurismo-t?

A Daurismo-t naponta egyszer, minden nap körülbelül azonos időpontban vegye be. A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja naponta egyszer egy darab 100 mg-os tablettá étkezéskor vagy étkezéstől függetlenül bevéve.

Ha a Daurismo szedése alatt bizonyos mellékhatásokat tapasztal (lásd 4. pont, „Lehetséges mellékhatások”), kezelőorvosa csökkentheti az adagot vagy leállíthatja a kezelést, akár ideiglenesen, akár véglegesen is.

#### **Ha a Daurismo bevétele után hány**

Ha a Daurismo bevétele után hány, ne vegyen be újabb adagot, hanem a következő adagot a szokásos időben vegye be.

#### **Ha az előírtnál több Daurismo-t vett be**

Ha véletlenül túl sok tablettát vett be, azt azonnal mondja el kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek. Sürgős orvosi ellátásra lehet szüksége.

#### **Ha elfelejtette bevenni a Daurismo-t**

Ha elfelejt bevenni egy tablettát, akkor azt be kell vennie, amint eszébe jut, kivéve ha már több mint 10 óra eltelt a szokásos bevételi időhöz képest, mivel ez esetben ki kell hagynia az adagot. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

#### **Ha idő előtt abbahagyja a Daurismo szedését**

Ne hagyja abba a Daurismo szedését, hacsak a kezelőorvosa nem kéri erre.

Fontos, hogy minden nap bevegye a Daurismo-t, amíg kezelőorvosa felírja Önnek. Ha nem tudja a kezelőorvosa utasításainak megfelelően bevenni a gyógyszert, vagy ha úgy érzi, már nincs rá szüksége, ezt azonnal beszélje meg kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

### 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Daurismo súlyos születési rendellenességeket okozhat. Emellett előidézheti a magzat halálát még születés előtt vagy a csecsemő halálát nem sokkal születés után. A gyógyszer szedése alatt nem eshet teherbe (lásd 2. pont, „Tudnivalók a Daurismo szedése előtt”).

A citarabinnal kombinációban alkalmazott Daurismo egyéb mellékhatásai közé tartoznak az alábbiak:

**Nagyon gyakori:** 10 betegből több mint 1 beteget érinthet

- alacsony hemoglobinszint
- vérzés
- láz
- hányinger
- étvágytalanság
- izomfájdalom
- fáradtságérzés



- a vérlemezkeszám csökkenése a vérben
- hasmenés
- tüdőgyulladás
- az ízérzékelés megváltozása
- a kar és a láb duzzanata
- székrekedés
- hasi fájdalom
- kiütés
- légszomj
- hányás
- fogyás
- a fehérvérsejtszám csökkenése
- bizonyos típusú fehérvérsejtek (neutrofilok) számának csökkenése
- ízületi fájdalom
- hajhullás

**Gyakori:** 10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet

- a szív elektromos aktivitásának változása
- felgyorsult szívverés (palpitáció)
- fertőzés a vérben
- égő érzés vizeletürítés során és gyakori, sürgető vizelési inger (húgyúti fertőzés tünetei lehetnek)
- a száj irritációja

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Daurismo-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékcsomagoláson vagy tartályon feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha a csomagolás sérült vagy idegenkezűség jeleit mutatja.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Daurismo?**

- A készítmény hatóanyaga a glazdegib.  
Daurismo 25 mg filmtabletta: 25 mg glazdegibnek megfelelő glazdegib-maleátot tartalmaz filmtablettánként.  
Daurismo 100 mg filmtabletta: 100 mg glazdegibnek megfelelő glazdegib-maleátot tartalmaz filmtablettánként.

- Egyéb összetevők:  
Tablettamag: nátrium-keményítő-glikolát, mikrokristályos cellulóz, kalcium-hidrogén-foszfát (vízmentes) és magnézium-sztearát. Lásd 2. pont, „A Daurismo nátriumot tartalmaz”.  
Filmbevonat: laktóz-monohidrát, hipromellóz, titán-dioxid, makrogol, triacetin, sárga vas-oxid és vörös vas-oxid (csak a 100 mg-os tabletták). Lásd 2. pont, „A Daurismo laktózt tartalmaz”.

### **Milyen a Daurismo külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

#### Daurismo 25 mg filmtabletta

- Kerek, sárga filmtabletták, egyik oldalon „Pfizer”, másik oldalon „GLS 25” mélynyomással.
- Elérhető 10 tablettát tartalmazó buboréksomagolásban. Minden doboz 60 db tablettát tartalmaz vagy 6 buboréksomagolásban, vagy egy műanyag tartályban.

#### Daurismo 100 mg filmtabletta

- Kerek, halvány narancssárga filmtabletták, egyik oldalon „Pfizer”, másik oldalon „GLS 100” mélynyomással.
- Elérhető 10 tablettát tartalmazó buboréksomagolásban. Minden doboz 30 db tablettát tartalmaz vagy 3 buboréksomagolásban, vagy egy műanyag tartályban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

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

### **Gyártó**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**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

**Eesti**

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

**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

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.