

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Daurismo 25 mg apvalkotās tabletes
Daurismo 100 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Daurismo 25 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur glasdegiba maleātu, kas ekvivalents 25 mg glasdegiba (*glasdegib*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 1,3 mg laktozes monohidrāta.

Daurismo 100 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur glasdegiba maleātu, kas ekvivalents 100 mg glasdegiba (*glasdegib*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 5,0 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Daurismo 25 mg apvalkotās tabletes

7 mm, apaļa, dzeltena apvalkotā tablete; vienā pusē iespiests uzraksts “Pfizer”, otrā pusē – uzraksts “GLS 25”.

Daurismo 100 mg apvalkotās tabletes

11 mm, apaļa, blāvi oranža apvalkotā tablete; vienā pusē iespiests uzraksts “Pfizer”, otrā pusē – uzraksts “GLS 100”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Daurismo ir paredzēts kombinācijā ar mazas devas citarabīnu pirmreizēji diagnosticētas *de novo* vai sekundāras akūtas mieloleikozes (AML) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem nav piemērota standarta indukcijas ķīmijterapija.

4.2. Devas un lietošanas veids

Daurismo drīkst nozīmēt tikai ārsts, kuram ir pieredze pretvēža zāļu lietošanā, vai šāda ārsta uzraudzībā.

Devas

Ieteicamā deva ir 100 mg glasdegība vienu reizi dienā kombinācijā ar mazas devas citarabīnu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Glasdegibs ir jālieto tik ilgi, kamēr pacientam ir klīnisks ieguvums.

Atlikta vai izlaista glasdegība deva

Ja deva tiek izņemta, nedrīkst lietot aizvietojošo devu. Pacientam ir jāgaida līdz nākamajai iepļānotajai devai. Ja deva ir izlaista vai nav lietota parastajā laikā, tā ir jālieto, tiklīdz pacients to atceras, bet ne vēlāk kā 10 stundas pēc iepļānotā devas lietošanas laika, jo šajā gadījumā pacients nedrīkst lietot izlaisto devu. Pacients nedrīkst lietot 2 devas vienlaicīgi, lai aizvietotu izlaisto devu.

Devas pielāgošana

Devas pielāgošana var būt nepieciešama atkarībā no individuālā drošuma un panesamības. Ja devu ir nepieciešams pielāgot, glasdegība deva ir jāsamazina līdz 50 mg iekšķīgi vienu reizi dienā.

Devas pielāgošanas un kontroles vadlīnijas noteiktām nevēlamām blakusparādībām norādītas 1., 2., 3. un 4. tabulā.

Sākuma devas pielāgošana, atkarībā no pacienta vecuma, rases, dzimuma vai ķermeņa masas nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Laboratorisko analīžu un QT patoloģisko vērtību izvērtēšana un kontrole

Pirms Daurismo lietošanas uzsākšanas un vismaz vienu reizi nedēļā pirmā mēneša laikā ir jānosaka pilna asins aina, elektrolīti, nieru un aknu darbība. Elektrolītu līmenis un nieru darbība ir jākontrolē vienu reizi mēnesī visā terapijas laikā. Pirms Daurismo lietošanas uzsākšanas un pēc tam atbilstoši klīniskajām indikācijām (piemēram, ja ir ziņots par muskuļu pazīmēm un simptomiem) ir jānosaka kreatīnkināzes (KK) līmenis serumā. Pirms Daurismo lietošanas uzsākšanas, aptuveni vienu nedēļu pēc lietošanas sākuma un pēc tam vienu reizi mēnesī nākamo divu mēnešu laikā ir jāreģistrē elektrokardiogramma (EKG), lai izvērtētu QT pagarināšanos, kas koriģēts atbilstoši sirdsdarbības ātrumam (QTc). EKG ir jāatkārto, ja ir novirzes no normas. Noteiktiem pacientiem var būt nepieciešama biežāka un pastāvīga EKG kontrole (skatīt 4.4. apakšpunktu). Jebkuras novirzes ir nekavējoties jāārstē.

1. tabula. Devas pielāgošana un nevēlamo blakusparādību kontrole – QT intervāla pagarināšanās (koriģēta QT intervāla pagarināšanās vismaz 2 dažādās elektrokardiogrammās (EKG))

Nevēlamā blakusparādība: QT intervāla pagarināšanās EKG	Devas pielāgošanas un kontroles ieteikumi
Koriģēts QT intervāls no 480 ms līdz 500 ms	<p>Novērtēt elektrolītu līmeni un papildināt atbilstoši klīniskajām indikācijām.</p> <p>Pārskatīt un pielāgot vienlaicīgi lietotās zāles ar zināmu QT intervālu pagarināšanu iedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu).</p> <p>Kontrolēt EKG vismaz vienu reizi nedēļā 2 nedēļas pēc QT pagarināšanās samazinājumam līdz vērtībai, kas nav lielāka par 480 ms.</p>
Koriģēts QT intervāls lielāks par 500 ms	<p>Novērtēt elektrolītu līmeni un papildināt atbilstoši klīniskajām indikācijām.</p> <p>Pārskatīt un pielāgot vienlaicīgi lietotās zāles ar zināmu QT intervālu pagarināšanu iedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu).</p> <p>Pārtraukt Daurismo lietošanu.</p> <p>Atsākt Daurismo lietošanu samazinātā devā 50 mg vienu reizi dienā, kad koriģētais QT ir atjaunojies līdz 30 ms no sākotnējā vai nav lielāks par 480 ms.</p> <p>Kontrolēt EKG vismaz vienu reizi nedēļā 2 nedēļas pēc QT pagarināšanās izzušanas.</p> <p>Apsvērt Daurismo devas atkārtotu palielināšanu līdz 100 mg vienu reizi dienā, ja var konstatēt citu QT pagarināšanās etioloģiju</p>
Koriģēta QT intervāla pagarināšanās un dzīvībai bīstama aritmija	Pilnīgi pārtraukt Daurismo lietošanu

2. tabula. Devas pielāgošana un kontrole KK līmeņa paaugstināšanās un ar muskuļiem saistītu nevēlamu blakusparādību gadījumā

Nevēlamā blakusparādība: KK līmeņa paaugstināšanās smaguma pakāpe	Devas pielāgošanas un kontroles ieteikumi
1. pakāpe [KK paaugstināšanās > NAR – 2,5 × NAR]	Turpināt Daurismo lietošanu tādā pašā devā un kontrolēt KK līmeni vienu reizi nedēļā, līdz ir sasniegts sākotnējais līmenis, un pēc tam – vienu reizi mēnesī. Kontrolēt muskuļu simptomu izmaiņas līdz sākotnējā stāvokļa sasniegšanai. Regulāri pārbaudīt nieru darbību (kreatinīna līmenis serumā) un nodrošināt, lai pacients būtu pietiekami hidratēts
2. pakāpe bez nieru darbības traucējumiem (seruma kreatinīns ≤ NAR) [KK paaugstināšanās > 2,5 × NAR – 5 × NAR]	Pārtraukt Daurismo lietošanu un kontrolēt KK līmeni vienu reizi nedēļā, līdz tas samazinās līdz sākotnējam līmenim. Kontrolēt muskuļu simptomu izmaiņas līdz sākotnējā stāvokļa sasniegšanai. Pēc simptomu izzušanas atsākt Daurismo lietošanu tādā pašā devas līmenī un vienu reizi mēnesī noteikt KK. Regulāri pārbaudīt nieru darbību (kreatinīna līmenis serumā) un nodrošināt, lai pacients būtu pietiekami hidratēts. Ja simptomi atkārtojas, pārtraukt Daurismo lietošanu, līdz simptomi samazinās līdz sākotnējam līmenim. Atsākt Daurismo lietošanu devā 50 mg vienu reizi dienā un ievērot iepriekšējos kontroles norādījumus. Ja simptomi saglabājas, apsvērt Daurismo lietošanas pārtraukšanu
3. vai 4. pakāpe bez nieru darbības traucējumiem (seruma kreatinīns ≤ NAR) [3. pakāpe (KK paaugstināšanās > 5 × NAR – 10 × NAR)] [4. pakāpe (KK paaugstināšanās > NAR 10 × NAR)]	Pārtraukt Daurismo lietošanu un kontrolēt KK līmeni vienu reizi nedēļā, līdz tas samazinās līdz sākotnējam līmenim. Kontrolēt muskuļu simptomu izmaiņas līdz sākotnējā stāvokļa sasniegšanai. Regulāri pārbaudīt nieru darbību (kreatinīna līmenis serumā) un nodrošināt, lai pacients būtu pietiekami hidratēts. Ja nav nieru darbības traucējumu un KK samazinās līdz sākotnējam stāvoklim, apsvērt Daurismo lietošanas atsākšanu devā 50 mg vienu reizi dienā. KK līmenis ir jānosaka vienu reizi nedēļā 2 mēnešus pēc Daurismo lietošanas atsākšanas un pēc tam vienu reizi mēnesī
2., 3. vai 4. pakāpe ar nieru darbības traucējumiem (seruma kreatinīns > NAR pēc CTCAE 4.0)	Ja ir nieru darbības traucējumi , pārtraukt Daurismo lietošanu un nodrošināt, ka pacients ir pietiekami hidratēts, un izvērtēt citus sekundāros nieru traucējumu cēloņus. Kontrolēt KK un kreatinīna līmeni serumā vienu reizi nedēļā, līdz tas ir samazinājies līdz sākotnējam līmenim. Kontrolēt muskuļu simptomu izmaiņas līdz sākotnējā stāvokļa sasniegšanai. Ja KK un seruma kreatinīna līmenis samazinās līdz sākotnējam līmenim, apsvērt Daurismo lietošanas atsākšanu devā 50 mg vienu reizi dienā, un noteikt KK līmeni vienu reizi nedēļā 2 mēnešus un pēc tam vienu reizi mēnesī. Ja līmenis nepazeminās, pilnīgi pārtraukt terapiju.

Saīsinājumi: KK = kreatīnkināze; Cr = kreatīns; NAR = normas augšējā robeža; CTCAE = Vispārējie blakusparādību terminoloģijas kritēriji (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

3. tabula. Devas pielāgošana un nevēlamo blakusparādību kontrole – hematoloģiskā toksicitāte

Nevēlamā blakusparādība: hematoloģiskā toksicitāte	Devas pielāgošanas un kontroles ieteikumi
Trombocītu skaits mazāks par $10 \times 10^9/l$ ilgāk par 42 dienām bez slimības izpausmēm	Pilnīgi pārtraukt Daurismo un mazas devas citarabīna lietošanu
Neitrofilo leukocītu skaits mazāks par $0,5 \times 10^9/l$ ilgāk par 42 dienām bez slimības izpausmēm	Pilnīgi pārtraukt Daurismo un mazas devas citarabīna lietošanu

4. tabula. Devas pielāgošana un nevēlamo blakusparādību kontrole – nehematoloģiskā toksicitāte

Nevēlamā blakusparādība: nehematoloģiskā toksicitāte	Devas pielāgošanas un kontroles ieteikumi
	Ja nevēlama blakusparādība ir saistīta ar mazas devas citarabīnu, nevis ar Daurismo, ir jāpielāgo mazas devas citarabīns, savukārt Daurismo deva ir jāatstāj nemainīga.
3. pakāpe*	Pārtraukt Daurismo un/vai mazas devas citarabīna lietošanu, līdz simptomi uzlabojas līdz ≤ 1 . pakāpei vai atgriežas sākotnējā stāvoklī. Atsākt Daurismo lietošanu iepriekšējā devā vai samazināt devu līdz 50 mg. Atsākt mazas devas citarabīna lietošanu iepriekšējā devā vai samazināt devu līdz 15 mg vai 10 mg. Ja toksicitāte rodas atkārtoti, pārtraukt Daurismo un/vai mazas devas citarabīna lietošanu†
4. pakāpe*	Pārtraukt Daurismo lietošanu, līdz simptomi uzlabojas līdz ≤ 1 . pakāpei vai atgriežas sākotnējā stāvoklī. Pēc simptomu izzušanas atsākt Daurismo lietošanu devā 50 mg vai pārtraukt ārstēšanu pēc zāļu parakstītāja ieskatiem

* Pakāpes atbilstoši CTCAE 4.0: 1. pakāpe ir viegla, 2. pakāpe ir vidēja smaga, 3. pakāpe ir smaga, 4. pakāpe ir dzīvībai bīstama.

† Ja tiek pieņemts lēmums pilnīgi pārtraukt mazas devas citarabīna lietošanu, ir jāpārtrauc arī Daurismo, izņemot gadījumus, kad individuālam pacientam ir klīnisks ieguvums un panes Daurismo terapiju.

Saīsinājumi: CTCAE = Vispārējie blakusparādību terminoloģijas kritēriji (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

Devas pielāgošana, lietojot vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem CYP3A4 induktoriem

Ir jāizvairās no Daurismo lietošanas vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem CYP3A4 induktoriem. Ja nevar izvairīties no vidēji spēcīgu CYP3A4 induktoru vienlaicīgas lietošanas, Daurismo deva ir jāpalielina atkarībā no panesamības, kā norādīts 5. tabulā. Pēc 7 dienu ilgas vidēji spēcīgu CYP3A4 induktoru lietošanas pārtraukšanas ir jāatsāk Daurismo lietošana devā, kas tika lietota pirms vidēji spēcīgu CYP3A4 induktoru lietošanas uzsākšanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

5. tabula. Daurismo devas pielāgošanas ieteikumi, lietojot kopā ar vidēji spēcīgiem CYP3A4 induktoriem

Pašreizējā deva	Pielāgotā deva
100 mg iekšķīgi vienu reizi dienā	200 mg iekšķīgi vienu reizi dienā
50 mg iekšķīgi vienu reizi dienā	100 mg iekšķīgi vienu reizi dienā

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Pacienti ar vieglas, vidēji smagas un smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacienti ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav ieteicama. Dati par pacientiem, kuriem ir nepieciešama hemodialīze, nav pieejami (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadu vecuma)

Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Daurismo drošums un efektivitāte, lietojot bērniem (< 18 gadu vecumam), nav pierādīti. Daurismo nedrīkst lietot pediātriskā populācijā, jo nav sagaidāms nozīmīgs terapeitisks ieguvums, kas būtu pārāks par esošajām terapijām pediātriskajiem pacientiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Daurismo ir paredzēts iekšķīgai lietošanai. To var lietot kopā ar ēdienu vai starp ēdienreizēm.

Pacienti jāiesaka lietot devu aptuveni vienā laikā katru dienu.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Embriofetālā toksicitāte

Pamatojoties uz tā darbības mehānismu un atradēm embriofetālās attīstības toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem, Daurismo, to lietojot grūtniecēm, var izraisīt embriofetālo nāvi vai smagus iedzimtus defektus. Grūtnieces ir jākonsultē par iespējamo risku auglim (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Daurismo nedrīkst lietot grūtniecības laikā un sievietes reproduktīvā vecumā, kuras neizmanto kontracepcijas līdzekļus. Sievietēm reproduktīvā vecumā pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Daurismo ir jāpārbauda, vai nav grūtniecība. Sievietēm reproduktīvā vecumā Daurismo terapijas laikā un vismaz 30 dienas pēc pēdējās devas lietošanas ir jāiesaka vienmēr lietot efektīvu kontracepcijas metodi (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Vīrieši

Glasdegībs var izdalīties spermā. Vīrieši, kuriem ir partneres, ir jākonsultē par iespējamo iedarbības risku no spermas, un viņiem ir vienmēr jālieto efektīvs kontracepcijas līdzeklis, tajā skaitā prezervatīvi (ar spermicīdu, ja pieejams), pat pēc vazektomijas, lai izvairītos no Daurismo iedarbības uz grūtnieci vai partneri reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un vismaz 30 dienas pēc pēdējās devas lietošanas (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Ja pacientei vai pacienta partneri iestājas grūtniecība vai ir aizdomas par grūtniecību Daurismo terapijas laikā vai 30 dienu laikā pēc pēdējās devas lietošanas, viņiem ir nekavējoties jāinformē veselības aprūpes speciālists (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Pamatojoties uz neklīniskajām drošuma atradēm glasdegībs var ietekmēt reproduktīvo funkciju vīriešiem. Pirms ārstēšanas ar Daurismo vīriešiem ir jāsaņem konsultācijas par efektīvu fertilitātes saglabāšanu (skatīt 4.6. apakšpunktu).

QT intervāla pagarināšanās

Randomizētā pētījumā (1. pētījums) pacientiem ar AML un augstu MDS (mielodisplastiskais sindroms) risku, kuri tika ārstēti ar Daurismo un mazas devas citarabīnu vai tikai ar mazas devas citarabīnu, par 3./4. pakāpes QT intervāla pagarināšanos EKG ziņoja 3,5% pacientu, kuri saņēma Daurismo kopā ar mazas devas citarabīnu, salīdzinot 2,4% pacientu, kuri saņēma tikai mazas devas citarabīnu.

Pirms Daurismo uzsākšanas vismaz vienu reizi nedēļā pirmā mēneša laikā un pēc tam vienu reizi mēnesī visas terapijas laikā ir jānosaka elektrolītu līmenis. Novirzes elektrolītu līmenī ir jākorrigē.

Ir jāizvērtē vienlaicīgi lietotās zāles. Zālēm, kurām ir zināma ietekme uz QT intervāla pagarināšanos un/vai kuras var spēcīgi inhibēt CYP3A4, ir jāapsver alternatīvi līdzekļi.

Pirms Daurismo lietošanas uzsākšanas, aptuveni vienu nedēļu pēc lietošanas sākuma un pēc tam vienu reizi mēnesī nākamajos divos mēnešos ir jāreģistrē EKG, lai novērtētu QTc pagarināšanos. Pacientiem ar iedzimtu QT intervāla pagarināšanās sindromu, sastrēguma sirds mazspēju, novirzēm elektrolītu līmenī vai pacientiem, kuri lieto zāles ar zināmu QT pagarināšanu, ir ieteicama biežāka EKG kontrole. EKG ir jāatkārto, ja ir novirzes no normas. Novirzes no normas ir nekavējoties jāārstē, un ir jāapsver devu pielāgošana (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Ar muskuļiem saistītās nevēlamās blakusparādības

1. pētījumā muskuļu spazmas novēroja 22,6% pacientu, kuri saņēma ārstēšanu ar Daurismo un mazas devas citarabīnu, salīdzinot ar 4,8% pacientiem, kuri saņēma tikai mazas devas citarabīnu.

Visi pacienti, kuri uzsāk Daurismo terapiju, ir jāinformē par nevēlamo blakusparādību, kas saistīta ar muskuļiem, risku. Pacienti ir jākonsultē par nepieciešamību nekavējoties ziņot par neizskaidrojamām muskuļu sāpēm, jutīgumu vai vājumu, kas izpaužas Daurismo ārstēšanas laikā vai ja simptomi saglabājas pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Pirms Daurismo lietošanas uzsākšanas un pēc tam atbilstoši klīniskajām indikācijām (piemēram, ja ir ziņots par muskuļu pazīmēm un simptomiem) jānosaka KK līmenis serumā. Ieteicama augstas pakāpes KK līmeņa paaugstināšanās jākontrolē, pamatojoties uz pašreizējiem medicīniskās prakses standartiem un atbilstošajām ārstēšanas vadlīnijām. Ir jāievēro devas pielāgošanas un kontroles ieteikumi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacienti ar esošiem nieru darbības traucējumiem vai nieru darbības traucējumu riska faktoriem ir rūpīgi jākontrolē. Nieru darbība ir jānovērtē pirms terapijas uzsākšanas un vismaz vienu reizi nedēļā Daurismo terapijas pirmā mēneša laikā. Elektrolītu līmenis un nieru darbība ir jākontrolē vienu reizi mēnesī visā terapijas laikā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Palīgvielas

Laktozes nepanesība

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Nātrija saturs

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz glasdegība farmakokinētiku

In vitro CYP3A4 ir atbildīgs par lielākās daļas glasdegība noārdīšanu, un tas piedalās citu mazāk svarīgu oksidatīvu metabolītu izveidē, savukārt CYP2C8 un UGT1A9 ir neliela loma glasdegība metabolismā.

Vielas, kas var paaugstināt glasdegība koncentrāciju plazmā CYP3A4 inhibitori

Ketokonazols – spēcīgs CYP3A4 inhibitors –, ko lietoja 400 mg devā vienu reizi dienā 7 dienas, palielināja vidējo laukumu zem līknes (AUC_{inf}) ~2,4 reizes un maksimālo koncentrāciju plazmā (C_{max}) par 40% veselām pētāmajām personām, kuras iekšķīgi lietoja vienu 200 mg glasdegība devu. Lietojot zāles vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, boceprevīru, kobicistatu, konivaptānu, itrakonazolu, ketokonazolu, posakonazolu, telaprevīru, troleandomicīnu, vorikonazolu, ritonavīru, greipfrūtiem vai greipfrūtu sulu), ir jāievēro piesardzība, jo var paaugstināties glasdegība koncentrācija plazmā. Ja vien ir iespējams, ir ieteicama tāda citu vienlaicīgi lietojamo zāļu lietošana, kuras neinhibē vai minimāli inhibē CYP3A4 (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles, kas izmaina kuņģa pH

100 mg glasdegība devas lietošana tukšā dūšā vienlaicīgi ar vairākām protona sūkņa inhibitora (PSI) rabeprozola devām neizraisīja izmaiņas glasdegība koncentrācijā plazmā (AUC_{inf} attiecība: 100,6%). Glasdegība vienlaicīga lietošana ar skābi pazeminošiem līdzekļiem (tajā skaitā PSI, H_2 receptoru antagonistiem un vietējas darbības antacīdiem) ir atļauta.

Vielas, kas var pazemināt glasdegība koncentrāciju plazmā CYP3A4 induktori

Rifampicīns – spēcīgs CYP3A4 induktors –, ko lietoja 600 mg devā vienu reizi dienā 11 dienas, samazināja vienas 100 mg glasdegība devas vidējo AUC_{inf} par 70% un C_{max} par 35% veselām pētāmajām personām. Ir jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem (piemēram, rifampicīnu, karbamazepīnu, enzalutamīdu, mitotānu, fenitoīnu un divšķautņu asinszāli), jo tie ar lielu varbūtību pazeminās glasdegība koncentrāciju plazmā.

Simulācija ar farmakokinētikas modelēšanu, kas pamatojas uz fizioloģiju, liecināja, ka efavirensa (vidēji stiprs CYP3A4 induktors) un glasdegība vienlaicīga lietošana samazināja glasdegība AUC_{inf} par 55% un C_{max} par 25%. Ir jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar vidēji spēcīgiem CYP3A4 induktoriem (piemēram, bosentānu, efavirensu, etravirīnu, modafinilu, nafcilīnu), jo arī tie var pazemināt glasdegība koncentrāciju plazmā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja nevar izvairīties no vienlaicīgas CYP3A4 induktoru lietošanas, Daurismo deva ir jāpalielina (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Glasdegība iedarbība uz citu zāļu farmakokinētiku

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Zāles, kas pagarina QT intervālu

Glasdegibs var pagarināt QT intervālu. Tādēļ rūpīgi jāapsver glasdegība vienlaicīga lietošana ar citām zālēm, kas pagarina QT intervālu vai izraisa *Torsades de pointes* (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Zāļu transportvielas

In vitro pētījumi liecina, ka glasdegibs klīniski nozīmīgās koncentrācijās spēj inhibēt P-glikoproteīnu (P-gp, kuņģa-zarnu [KZ] traktā) un krūts vēža rezistences proteīna (*breast cancer resistance protein*, BCRP, sistēmiski un KZ traktā) mediēto transportu. Tāpēc P-gp vai BCRP substrāti ar šauru terapeitisko indeksu (piemēram, digoksīns) kombinācijā ar glasdegību ir jālieto piesardzīgi.

In vitro pētījumi par transportvielu inhibīciju

In vitro pētījumi liecināja, ka glasdegibam spēj inhibēt (MATE)1 un MATE2K klīniski nozīmīgās koncentrācijās.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Ja Daurismo lieto sievietēm reproduktīvā vecumā, viņām ir jāiesaka izvairīties no grūtniecības iestāšanās. Sievietēm reproduktīvā vecumā pirms ārstēšanas uzsākšanas ir jāpārbauda, vai nav grūtniecība. Ja pacientei Daurismo lietošanas laikā iestājas grūtniecība, viņa ir jākonsultē par iespējamo risku auglim.

Pamatojoties uz tā darbības mehānismu un atradēm embriofetālās attīstības pētījumos ar dzīvniekiem, Daurismo, lietojot grūtniecēm, var izraisīt augļa nāvi. Sievietēm reproduktīvā vecumā Daurismo terapijas laikā un vismaz 30 dienas pēc pēdējās devas lietošanas ir vienmēr jālieto efektīva kontracepcijas metode. Ja pacientei iestājas grūtniecība vai ir aizdomas par grūtniecību ārstēšanas ar Daurismo laikā vai 30 dienas pēc pēdējās devas lietošanas, viņai ir nekavējoties jāinformē veselības aprūpes speciālists (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vīrieši

Glasdegibs var izdalīties spermā. Vīrieši Daurismo terapijas laikā un vismaz 30 dienas pēc pēdējās devas lietošanas nedrīkst būt spermas donori. Vīrieši, kuriem ir partneres, ir jākonsultē par iespējamo iedarbības risku no spermas, un viņiem ir vienmēr jālieto efektīvs kontracepcijas līdzeklis, tajā skaitā prezervatīvs (ar spermicīdu, ja pieejams), pat pēc vazektomijas, lai izvairītos no Daurismo iedarbības uz grūtnieci vai partneri reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un vismaz 30 dienas pēc pēdējās devas lietošanas. Vīriešiem ir nekavējoties jāinformē veselības aprūpes speciālists, ja Daurismo terapijas laikā vai 30 dienu laikā pēc pēdējās devas lietošanai viņu partneri iestājas grūtniecība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Grūtniecība

Datu par Daurismo lietošanu grūtniecības laikā nav. Pamatojoties uz tā darbības mehānismu un atradēm embriofetālās attīstības toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem, glasdegiba lietošana grūtniecības laikā var izraisīt augļa nāvi (skatīt 5.3. apakšpunktu). Daurismo nedrīkst lietot grūtniecības laikā un sievietes reproduktīvā vecumā, kuras neizmanto kontracepcijas līdzekļus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Pētījumi cilvēkiem nav veikti, lai novērtētu glasdegiba ietekmi uz piena veidošanos, tā klātbūtni krūts pienā vai ietekmi uz bērnu, kurš barots ar krūti. Nav zināms, vai glasdegibs un tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Ņemot vērā glasdegiba izraisītu nopietnu nevēlamo blakusparādību iespējamību ar krūti barotam bērnam, Daurismo terapijas laikā un vismaz vienu nedēļu pēc pēdējās devas lietošanas barošana ar krūti nav ieteicama (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Pamatojoties uz neklīniskajām drošuma atradēm, glasdegibs var ietekmēt reproduktīvo funkciju vīriešiem. Pirms ārstēšanas ar Daurismo vīriešiem ir jāsaņem konsultācijas par efektīvu fertilitātes saglabāšanu. Pamatojoties uz darbības mehānismu, Daurismo var ietekmēt sieviešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Daurismo maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr pacientiem, kuriem Daurismo lietošanas laikā ir nogurums vai citi simptomi (piemēram, muskuļu krampji, sāpes,

slikta dūša), kas ietekmē spēju normāli reaģēt, ir jāievēro piesardzība, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Daurismo kopējais drošuma profils pamatojas uz datiem, kas iegūti klīniskajos pētījumos, tajā skaitā 1. pētījumā 84 pacientiem ar AML (N=75) un augsta riska MDS (N=9). Daurismo iedarbības laika mediāna visai datu kopai bija 75,5 dienas.

Visbiežāk ziņotās ($\geq 20\%$) nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri saņēma Daurismo, bija anēmija (45,2%), asiņošanas (45,2%), febrila neitropēnija (35,7%), slikta dūša (35,7%), samazināta ēstgriba (33,3%), nogurums (30,9%), muskuļu spazmas (30,9%), trombocitopēnija (30,9%), pireksija (29,7%), caureja (27,3%), pneimonija (28,5%), disgeizija (26,1%), perifēra tūska (26,1%), aizcietējums (25,0%), sāpes vēderā, (25,0%), izsitumi (25,0%), aizdusa (25,0%), vemšana (21,4%) un samazināta ķermeņa masa (20,2%).

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ pacientiem, kuri lietoja Daurismo, tika samazināta deva, bija muskuļu spazmas (4,7%), nogurums (3,5%), febrila neitropēnija (3,5%), anēmija (2,3%), trombocitopēnija (2,3%) un QT pagarināšanās elektrokardiogrammā (2,3%). Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ pacientiem tika pilnīgi pārtraukta Daurismo lietošana, bija pneimonija (5,9%), febrila neitropēnija (3,5%) un slikta dūša (2,3%).

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulas veidā

6. tabulā ir norādītas nevēlamās blakusparādības, kas ziņotas saistībā ar Daurismo lietošanu. Nevēlamās blakusparādības ir norādītas pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un sastopamības biežuma. Biežuma kategorijas ir definētas šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$) un bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas visu pakāpju biežuma samazināšanās secībā.

6. tabula. Klīniskajos pētījumos ziņotās nevēlamās blakusparādības (N=84)

Orgānu sistēmas klase	Ieteiktais termins	Visas pakāpes		
		Biežums	Visas pakāpes (%)	≥ 3 . pakāpe (%)
Infekcijas un infestācijas	Pneimonija	Ļoti bieži	28,5	23,8
	Sepse	Bieži	5,9	5,9
	Urīnceļu infekcija	Bieži	5,9	1,1
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija	Ļoti bieži	45,2	41,6
	Febrila neitropēnija	Ļoti bieži	35,7	35,7
	Trombocitopēnija	Ļoti bieži	30,9	30,9
	Neitropēnija	Ļoti bieži	15,4	11,9
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Samazināta ēstgriba	Ļoti bieži	33,3	3,5
Nervu sistēmas traucējumi	Disgeizija ^a	Ļoti bieži	26,1	0,0
Sirds funkcijas traucējumi	QT pagarināšanās ^b elektrokardiogrammā	Bieži	8,3	3,5
	Priekškambaru mirdzēšana	Bieži	7,1	2,3
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hemorāģijas ^c	Ļoti bieži	45,2	11,9

Orgānu sistēmas klase	Ieteiktais termins	Visas pakāpes		
		Biežums	Visas pakāpes (%)	≥ 3. pakāpe (%)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Aizdusa	Ļoti bieži	25,0	7,1
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša	Ļoti bieži	35,7	2,3
	Caureja	Ļoti bieži	28,5	4,7
	Aizcietējums	Ļoti bieži	25,0	1,1
	Sāpes vēderā ^d	Ļoti bieži	25,0	0,0
	Vemšana	Ļoti bieži	21,4	2,3
	Stomatīts	Bieži	4,7	0,0
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi ^e	Ļoti bieži	25,0	2,3
	Alopēcija	Ļoti bieži	10,7	0,0
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Muskuļu spazmas ^f	Ļoti bieži	30,9	5,9
	Artralģija	Ļoti bieži	11,9	0,0
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums	Ļoti bieži	30,9	14,2
	Ķermeņa masas samazināšanās	Ļoti bieži	20,2	2,3
	Pireksija	Ļoti bieži	29,7	2,3
	Perifēra tūska	Ļoti bieži	26,1	0,0
Izmeklējumi	Samazināts trombocītu skaits	Ļoti bieži	16,6	16,6
	Samazināts leukocītu skaits	Ļoti bieži	15,4	13,0
	Samazināts neitrofilo leukocītu skaits	Ļoti bieži	13,0	13,0

^{a.} Disgeizija ietver šādus ieteicamos terminus: disgeizija, ageizija.

^{b.} QT pagarināšanās elektrokardiogrammā ietver ieteicamos terminus: QT pagarināšanās elektrokardiogrammā, ventrikulāra tahikardija.

^{c.} Hemorāģijas ietver šādus ieteicamos terminus: petēhijas, epistakse, kontūzija, hematoma, intrakraniāla asiņošana, purpura, taisnās zarnas asiņošana, tūpla asiņošana, ekhimoze, kuņģa-zarnu trakta asiņošana, smaganu asiņošana, hematūriju, hemorāģija, asiņošana mutes dobumā, smadzeņu asiņošana, konjunktīvas asiņošanu, acu kontūzija, asiņošana acīs, kuņģa-zarnu trakta asiņošana, asiņu vemšana, asiņu sļaušana, hemoroīdo asiņošana, implanta vietas hematoma, zilumi injekcijas vietā, retroperitoneāla hematoma, subarahnoidāla asiņošana, trombotiska trombocitopēniska purpura, trahejas asiņošana, dzemdes asiņošana.

^{d.} Sāpe vēderā s ietver šādus ieteicamos terminus: sāpes vēderā, sāpes vēdera augšdaļā, sāpes vēdera apakšdaļā.

^{e.} Izsitumi ietver šādus ieteicamos terminus: eritēma, prurīts, izsitumi, makulozi izsitumi, makulopapulozi izsitumi, niezoši izsitumi.

^{f.} Muskuļu spazmas ietver šādus ieteicamos terminus: nekontrolētas muskuļu kontrakcijas, muskuļu spazmas, muskuļu sasprindzinājums, muskuļu-skeleta sāpes, mialģija.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Muskuļu spazmas

1. pētījumā par muskuļu spazmām (visu pakāpju) ziņoja 22,6% pacientu grupā, kas saņēma ārstēšanu ar Daurismo un mazas devas citarabīnu, salīdzinot ar 4,8% pacientu grupā, kas saņēma tikai mazas devas citarabīnu. Par 3. un 4. pakāpes muskuļu spazmām ziņots 4,7% pacientu grupā, kas saņēma ārstēšanu ar Daurismo un mazas devas citarabīnu, salīdzinot ar nevienu pacientu grupā, kas saņēma tikai mazas devas citarabīnu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par

jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Daurismo nav specifiska antidota. Daurismo pārdozēšanas ārstēšana ietver simptomātisku ārstēšanu un EKG kontroli.

Klīniskajos pētījumos glasdegibs ir ievadīts devā līdz 640 mg/dienā. Ziņotās devu ierobežojošās toksicitātes bija slikta dūša, vemšana, dehidratācija, hipotensija, nogurums, reibonis, hipoksija, izsvīdums pleirā un perifērā tūska.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, citi pretaudzēju līdzekļi, ATĶ kods: L01XX63

Darbības mehānisms

Glasdegibs ir Hedžhoga (*Hedgehog* – Hh) signālu transdukcijas ceļa inhibitors, kas piesaistās *Smoothed* (SMO), transmembranālajam proteīnam, kas noved pie samazinātas ar gliomu saistītā onkogēna (GLI) transkripcijas faktora aktivitātes un samazinātas signālu lejupiejošās pārnesei. Hh signālu pārnesei ceļš ir nepieciešams, lai uzturētu leikozes cilmes šūnu (*leukaemic stem cell* – LSC) populāciju, tādējādi glasdegiba piesaiste SMO un tā inhibīcija samazina GLI1 līmeni AML šūnās un AML šūnu leikozes izraisīšanas potenciālu. Hh signālu pārnesei ceļš ir iesaistīts arī rezistencē pret ķīmijterapiju un mērķa terapiju. AML preklīniskajā modelī glasdegibs kopā ar mazas devas citarabīnu ierobežoja audzēja apjoma palielināšanos lielākā mērā nekā viens pats glasdegibs vai mazas devas citarabīns. Tomēr kombinētās terapijas darbības mehānisms nav pilnībā izprasts.

Sirds elektrofizioloģija

Pacientiem, kurus ārstēja ar Daurismo supratrapeitiskajā devā > 270 mg, novēroja pēc sirds darbības ātruma koriģētā QT (QTc) intervāla pagarināšanos. Glasdegiba lietošanas ietekme uz koriģēto QT intervālu tika izvērtēta randomizētā, vienreizējas devas, dubultmaskētā, četrkārtīgi krusteniskā, placebo un atklātā moksifloksacīna kontrolētā pētījumā 36 veselām personām. Terapeitiskā koncentrācijā plazmā (panākta ar 150 mg vienreizēju devu) vislielākās, pēc placebo un sākotnējā stāvokļa pielāgotā koriģētā QT intervāla izmaiņas bija 8,03 ms (90% TI: 5,85; 10,22 ms). Koncentrācijā, kas aptuveni divas reizes pārsniedza terapeitisko koncentrāciju (supratrapeitiskā koncentrācija, ko panāca ar 300 mg vienreizēju devu), QTc izmaiņa bija 13,43 ms (95% TI: 11,25; 15,61 ms). Moksifloksacīns (400 mg), ko lietoja kā pozitīvo kontroli, uzrādīja QTc vidējās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa 13,87 ms. Neviens no personām pēc jebkuras zāļu devas saņemšanas neatbilda kategoriskajam kritērijam par absolūto koriģētā QT intervālu ≥ 480 ms vai koriģētā QT intervāla palielināšanos par ≥ 30 ms, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. Pētnieks nevienu no EKG patoloģijām neuzskatīja par klīniski nozīmīgu un neziņoja par to kā par nevēlamu notikumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Papildus pēc vienreizējas un vairākām devām tika reģistrētas sērijveida, trīskārtējas EKG, lai izvērtētu glasdegiba viena paša ietekmi uz koriģēto QT intervālu 70 pacientiem ar progresējošu vēzi (5 mg līdz 640 mg vienu reizi dienā). Pamatojoties uz iedarbības-atbildes reakcijas analīzi, aprēķinātās QTc rādītāja vidējās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa bija 5,30 ms (95% TI: 4,40; 6,24 ms) vidējā novērotajā C_{max} līdzsvara koncentrācijas stāvoklī pēc glasdegiba lietošanas ieteicamajā 100 mg devā vienu reizi dienā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Daurismo kombinācijā ar mazas devas citarabīnu tika pētīts daudzcentru, randomizētā, atklātā 2. fāzes pētījumā (1. pētījums) kopumā 132 pacientiem, kas ietvēra 116 pacientus ar iepriekš neārstētu *de novo* vai sekundāru AML, kuri nebija piemēroti intensīvas ķīmijterapijas saņemšanai, kas definēta kā atbilstība vismaz vienam šādam kritērijam: a) vecums ≥ 75 gadi, b) smaga sirds slimība, c) funkcionālais stāvoklis pēc Austrumu onkoloģiskās sadarbības grupas (ECOG) klasifikācijas sākotnējā stāvoklī ir 2, d) kreatinīna līmenis serumā sākotnējā stāvoklī $> 1,3$ mg/dl. Pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1, lai saņemtu Daurismo (100 mg iekšķīgi vienu reizi dienā) kopā ar mazas devas citarabīnu (20 mg subkutāni divas reizes dienā no 1. līdz 10. dienai 28 dienu ilgā ciklā) (n=78) vai tikai mazas devas citarabīnu (n=38) 28 dienu ciklā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Pacienti tika stratificēti randomizācijas brīdī pēc prognostiskiem riska faktoriem (labas/vidējas vai sliktas izredzes), pamatojoties uz citoģenētiku.

Sākotnējā stāvokļa demogrāfiskie un slimību raksturojošie rādītāji ir norādīti 7. tabulā. Abas terapijas grupas bija kopumā labi līdzsvarotas attiecībā uz sākotnējā stāvokļa demogrāfiskajiem un slimību raksturojošiem rādītājiem. Abās grupās 40% AML pacientu bija sliktu izredžu citoģenētiskais risks un 60% bija labu/vidēju izredžu citoģenētiskais risks.

Efektivitāte tika noteikta pēc kopējās dzīvildzes (*overall survival* – OS, kas definēta no randomizācijas datuma līdz nāvei jebkura iemesla dēļ) uzlabošanās grupā, kas saņēma Daurismo kopā ar mazas devas citarabīnu, salīdzinot tikai ar mazas devas citarabīnu. Pēc novērošanas laika mediānas aptuveni 20 mēneši un 81% nāvju novērošanas Daurismo lietošana kopā ar mazas devas citarabīnu AML pacientiem bija pārāka par vienas pašas mazas devas citarabīna lietošanu (1. attēls). Efektivitātes rezultāti ir norādīti 8. tabulā.

7. tabula. Sākotnējā stāvokļa demogrāfiskie un slimību raksturojošie rādītāji pacientiem ar AML

Demogrāfiskās un slimības raksturīpašības	Daurismo kopā ar mazas devas citarabīnu (N=78)	Tikai mazas devas citarabīns (N=38)
Demogrāfiskie rādītāji		
Vecums		
Mediāna (min., maks.) (gadi)	77 (64; 92)	76 (58; 83)
≥ 75 gadi N (%)	48 (62)	23 (61)
Dzimums, N (%)		
Vīrietis	59 (76)	23 (61)
Sieviete	19 (24)	15 (39)
Rase, N (%)		
Baltā	75 (96)	38 (100)
Melnādainais vai afroamerikānis	1 (1)	0 (0)
Aziātu	2 (3)	0 (0)
Slimības raksturojošie rādītāji		
Slimības anamnēze, N (%)		
<i>De novo</i> AML	38 (49)	18 (47)
Sekundāra AML	40 (51)	20 (53)
Iepriekšēja hipometilējoša līdzekļa (decitabīns vai azacitidīns) lietošana, N (%)	11 (14)	6 (16)
ECOG PS^a, N (%)		
no 0 līdz 1	36 (46)	20 (53)
2	41 (53)	18 (47)
Citoģenētiskā riska statuss, N (%)		
Labas/vidējas izredzes	49 (63)	21 (55)
Sliktas izredzes	29 (37)	17 (45)
Smaga sirds slimība sākotnējā stāvoklī, N (%)	52 (67)	20 (53)
Seruma kreatinīns sākotnējā stāvoklī > 1,3 mg/dl, N (%)	15 (19)	5 (13)

Saīsinājumi: AML=akūta mieloleikoze; ECOG PS=funkcionālais stāvoklis pēc Austrumu onkoloģijas sadarbības grupas klasifikācijas; N=pacientu skaits.

^a Sākotnējā stāvokļa ECOG PS netika ziņots vienam pacientam grupā, kas saņēma Daurismo kopā ar mazas devas citarabīnu.

8. tabula. 1. pētījuma AML efektivitātes rezultāti

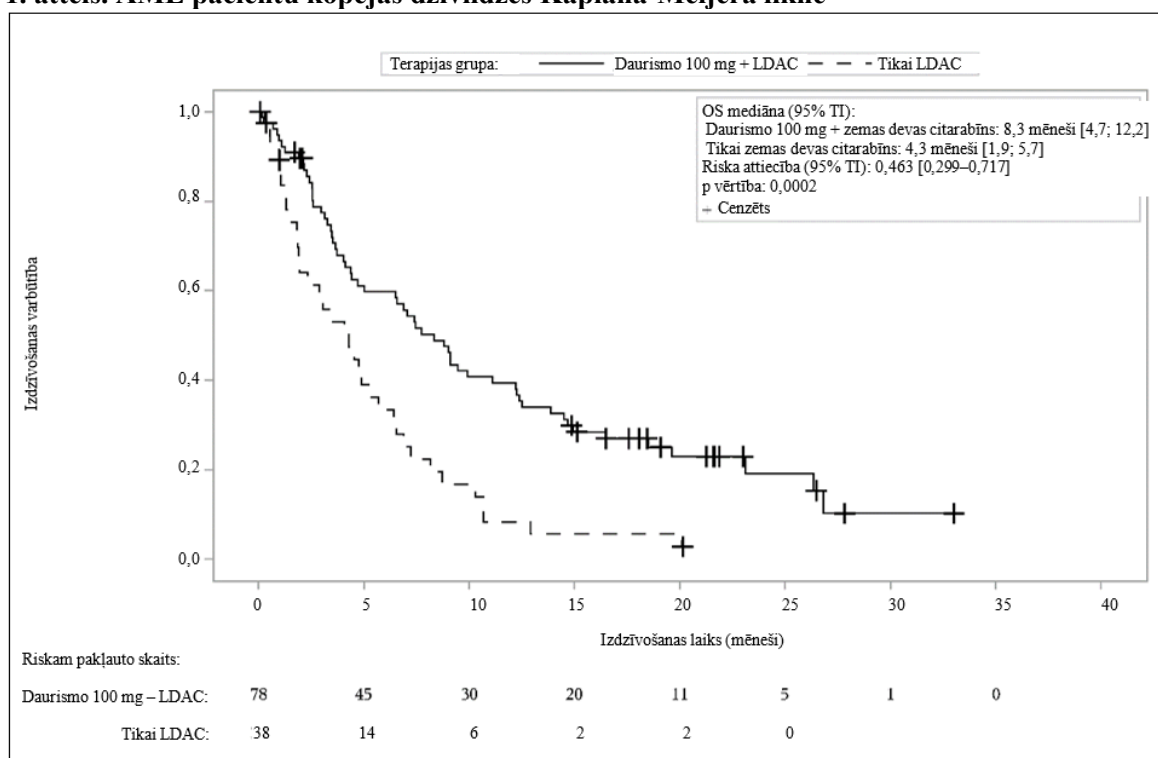
Mērķa kritēriji/pētījuma populācija	Daurismo kopā ar mazas devas citarabīnu	Tikai mazas devas citarabīns
OS AML pētījuma populācijā	N=78	N=38
Dzīvildzes mediāna, mēneši (95% TI)	8,3 (4,7; 12,2)	4,3 (1,9; 5,7)
Riska attiecība (95% TI) ^a	0,463 (0,299; 0,717)	
p vērtība ^b	0,0002	
OS de novo AML pētījuma populācijā	N=38	N=18
Dzīvildzes mediāna, mēneši (95% TI)	6,6 (3,7; 12,4)	4,3 (1,3; 10,7)
Riska attiecība (95% TI) ^a	0,670 (0,362; 1,239)	
p vērtība ^b	0,0991	
OS sekundārās AML pētījuma populācijā	N=40	N=20
Dzīvildzes mediāna, mēneši (95% TI)	9,1 (4,4; 16,5)	4,1 (1,5; 6,4)
Riska attiecība (95% TI) ^a	0,287 (0,151; 0,548)	
p vērtība ^b	< 0,0001	
Labu/vidēju izredžu citoģenētiskā riska grupa	N=49	N=21
Dzīvildzes mediāna, mēneši (95% TI)	11,1 (7,1; 14,9)	4,4 (1,8; 8,7)
Riska attiecība (95% TI) ^a	0,417 (0,233; 0,744)	
p vērtība ^b	0,0011	
Sliktu izredžu citoģenētiskā riska grupa	N=29	N=17
Dzīvildzes mediāna, mēneši (95% TI)	4,4 (3,4; 9,1)	3,1 (1,1; 6,4)
Riska attiecība (95% TI) ^a	0,528 (0,273; 1,022)	
p vērtība ^b	0,0269	

Saīsinājumi: AML=akūta mieloleikoze; TI=ticamības intervāls; N=pacientu skaits; OS=kopējā dzīvildze.

^a. Riska attiecība (Daurismo kopā ar mazas devas citarabīnu/tikai mazas devas citarabīns) pamatojoties uz Koksas proporcionālā riska modeli, kas stratificēts pēc prognožu kategorijas.

^b. Vienpusēja p vērtība no stratificētā logaritiskā rangu testa, kas pamatojas uz citoģenētisko risku.

1. attēls. AML pacientu kopējās dzīvildzes Kaplāna-Meijera līkne



Saīsinājumi: TI=ticamības intervāls; LDAC= mazas devas citarabīns (*low-dose cytarabine*); OS=kopējā dzīvildze.

OS uzlabošanās bija konsekventa visās iepriekš norādītajās citoģenētiskā riska apakšgrupās.

Pamatojoties uz pētnieka ziņoto atbildes reakciju, skaitliski lielāks pilnīgas atbildes reakcijas (*complete response* – CR) rādītājs (definēts kā absolūtais neitrofilo leukocītu skaits $\geq 1000/\mu\text{l}$, trombocītu skaits $\geq 100000/\mu\text{l}$, $< 5\%$ kaulu smadzeņu blastu, neatkarība no asins pārliešanas un nav ekstramedulāras slimības) tika sasniegts AML pacientiem grupā, kas saņēma Daurismo kopā ar mazas devas citarabīnu (17,9% [95% TI: 9,4%; 26,5%]), salīdzinot ar grupu, kas saņēma tikai mazas devas citarabīnu (2,6% [95% TI: 0,0%; 7,7%]).

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojuši no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ar Daurismo visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās AML ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc vienreizējas 100 mg glasdegiba devas tika strauji sasniegta maksimālā koncentrācija plazmā ar T_{max} mediānu 2 stundas. Pēc atkārtotām devām 100 mg vienu reizi dienā līdz līdzsvara stāvokļa sasniegšanai glasdegiba T_{max} mediāna bija diapazonā aptuveni no 1,3 stundām līdz 1,8 stundām.

Pārtikas ietekme

Pēc iekšķīgas glasdegiba tablešu lietošanas vidējā absolūtā biopieejamība ir 77,1%, salīdzinot ar intravenozu ievadīšanu. Glasdegiba lietošana kopā ar maltīti ar augstu tauku un kaloriju saturu izraisīja par 16% mazāku iedarbību (AUC_{inf}), salīdzinot ar lietošanu pēc atturēšanās no ēšanas visas nakts garumā. Ēdiena ietekme uz glasdegiba farmakokinētiku netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu. Glasdegibu var lietot kopā ar ēdienu vai starp ēdienreizēm.

Pēc glasdegiba devas 100 mg lietošanas vienu reizi dienā vidējais (mainības koeficients, %CV) glasdegiba C_{max} bija 1252 ng/ml (44%) un AUC_{tau} bija 17 210 ng•h/ml (54%) pacientiem ar vēzi.

Izkliede

Glasdegiba saistīšanās ar cilvēka plazmas proteīniem *in vitro* ir 91%. Šķietamā izklijes (Vz/F) tilpuma vidējais rādītājs (%CV) bija 188 (20) litri pēc vienreizējas 100 mg glasdegiba devas lietošanas pacientiem ar ļaundabīgiem hematoloģiskiem audzējiem.

Biotransformācija

Glasdegiba primārie metabolisma ceļi ietvēra N-demetilāciju, glikuronidāciju, oksidāciju un dehidrogenāciju. Plazmā glasdegiba N-demetilētie un N-glikuronīda metabolīti veidoja attiecīgi 7,9% un 7,2% no cirkulējošās radioaktivitātes. Citi metabolīti plazmā sastādīja < 5% no radioaktivitātes asinsritē.

In vitro mijiedarbības pētījumi

In vitro CYP inhibīcija un indukcija

In vitro pētījumi liecina, ka glasdegibs nav CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 un CYP3A4/5 inhibitors klīniski nozīmīgā koncentrācijā. *In vitro* pētījumi liecina, ka glasdegibs nav CYP1A2, CYP2B6 un CYP3A4 induktors klīniski nozīmīgā koncentrācijā.

UGT inhibīcijas in vitro pētījumi

In vitro pētījumi liecina, ka glasdegibs nav uridīna difosfāta glikuronoziltransferāzes (UGT)1A4, UGT1A6, UGT2B7 un UGT2B15 inhibitors klīniski nozīmīgā koncentrācijā. Glasdegibs var potenciāli inhibēt UGT1A1 un iespējami UGT1A9, tomēr nav sagaidāma klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība.

Organisko anjonu un katjonu transportvielu inhibīcijas in vitro pētījumi

In vitro pētījumi liecina, ka glasdegibs nav organisko anjonu transporta polipeptīdu (OATP)1B1, OATP1B3, organisko anjonu transportvielas (OAT)1, OAT3, organisko katjonu transportvielas (OCT)2 inhibitors klīniski nozīmīgā koncentrācijā.

Eliminācija

Vidējais (\pm SD) glasdegiba eliminācijas pusperiods plazmā bija $17,4 \pm 3,7$ stundas pēc vienreizējas 100 mg glasdegiba devas lietošanas pacientiem. Ģeometriskais vidējais perorālais klīrens pēc vairākām devām bija 6,45 l/h. Pēc 100 mg radioaktīvi iezīmētas glasdegiba iekšķīgas devas veselām personām urīnā un fēcēs tika atklāti vidēji attiecīgi 48,9% un 41,7% radioaktīvi iezīmētās devas. Kopējais radioaktīvi iezīmētais masas atlikums ekskretos bija vidēji 90,6%. Neizmainītais glasdegibs bija galvenā sastāvdaļa cilvēka plazmā, veidojot 69,4% no kopējā ar zālēm saistītā materiāla. Neizmainītais glasdegibs, ko atklāja urīnā un fēcēs, bija attiecīgi 17,2% un 19,5% no devas.

Linearitāte/nelinearitāte

Glasdegiba sistēmiskā iedarbība (C_{max} un AUC_{tau}) līdzsvara koncentrācijas stāvoklī palielinājās proporcionāli devai devu diapazonā no 5 mg līdz 600 mg vienu reizi dienā.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Speciāla farmakokinētikas pētījuma dati liecināja, ka kopējā glasdegiba iedarbība plazmā (AUC_{inf} un C_{max}) bija līdzīga pētāmajām personām ar normālu aknu darbību un pētāmajām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* B klase), savukārt ģeometriski vidējās AUC_{inf} un C_{max} vērtības bija attiecīgi par 24% un 42% zemākas pētāmajām personām ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* C klase), salīdzinot ar pētāmajām personām ar normālu aknu darbību. Nesaistītā glasdegiba iedarbība (nesaistītās vielas AUC_{inf}) palielinājās par 18% un 16% attiecīgi

pētāmajām personām ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar personām ar normālu aknu darbību. Nesaistītā glasdegība maksimālā iedarbība (nesaistītās vielas C_{max}) palielinājās par 1% personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem un samazinājās par 11% personām ar smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar tiem, kuriem bija normāla aknu darbība. Šīs izmaiņas netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām.

Nieru darbības traucējumi

Speciāla farmakokinētikas pētījuma dati pacientiem ar dažādu nieru darbības traucējumu pakāpi liecina, ka kopējā glasdegība iedarbība (AUC_{inf}) palielinājās par 105% un 102% attiecīgi personām ar vidēji smagiem ($30 \text{ ml/min} \leq aGF\bar{A} < 60 \text{ ml/min}$) un smagiem ($aGF\bar{A} < 30 \text{ ml/min}$) nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar personām ar normālu ($aGF\bar{A} \geq 90 \text{ ml/min}$) nieru darbību. Glasdegība maksimālā iedarbība (C_{max}) palielinājās par 37% un 20% attiecīgi pētāmajām personām ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar personām ar normālu nieru darbību. Šīs izmaiņas netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām.

Gados vecāki cilvēki

No pacientiem, kas bija nozīmēti saņemt ārstēšanu ar Daurismo kopā ar mazas devas citarabīnu ($n=88$; 1. pētījums), 97,7% pacientu bija vismaz 65 gadu veci un 60,2% bija vismaz 75 gadus veci. 1. pētījums neiekļāva pietiekamu skaitu pacientu, kuri bija jaunāki par 65 gadiem, lai varētu noteikt atšķirības ziņotajās nevēlamajās blakusparādībās, salīdzinot ar pacientiem, kuri bija vismaz 65 gadus veci.

Vecums, rase, dzimums un ķermeņa masa

Pieejamie dati par pacientiem, kuri jaunāki par 65 gadiem, ir ierobežoti. Populācijas farmakokinētikas analīzes pieaugušajiem pacientiem ($n=269$) liecina, ka vecums, dzimums, rase, ķermeņa masas klīniski nozīmīgi neietekmē glasdegība farmakokinētiku.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pēc atkārtotas iekšķīgas, līdz 26 un 39 nedēļu ilgas glasdegība lietošanas attiecīgi žurkām un suņiem primārās mērķa orgānu atrades ietvēra nieres (deģenerācija/nekroze) žurkām un suņiem, aknas (nekroze/iekaisums) tikai suņiem, sēkliniekus (deģenerācija), augošus griezējzobus (nekroze/salūšana), augošus kaulus (daļēja līdz pilnīga epifizes noslēgšanās) un perifēro nervu (aksonu deģenerācija) tikai žurkām. Papildu klīniskie novērojumi abām sugām ietvēra alopēciju, ķermeņa masas samazināšanos un muskuļu trīci/raustīšanos, kas ir zināma SMO inhibitoru zāļu grupas ietekme. Šīs sistēmiskās toksicitātes kopumā bija atkarīgas no devas, un tās novēroja iedarbības diapazonā no aptuveni $< 0,03$ līdz 8 reizes lielākā klīniski nozīmīgā iedarbībā, pamatojoties uz neklīniskiem un klīniskiem novērotās nesaistītās vielas AUC salīdzinājumiem ieteicamajā klīniskajā devā 100 mg vienu reizi dienā.

Pilnīgs nieru (deģenerācija/nekroze), perifēro nervu (aksonu deģenerācija), sēklas kanāliņu (sēklinieku deģenerācija) toksicitāšu un muskuļu trīces/raustīšanās klīnisko novērojumu pilnīgs atgriezeniskums tika novērots pēc 16 nedēļu ilga atvēršanas perioda, savukārt aknās tika novērota daļēja atvēršanās (nekroze/iekaisums). Novērotā alopēcija, ietekme uz kauliem un zobiem, kā arī sēklinieku hipospermatogēnēze nebija atgriezeniska. Turklāt QTc pagarināšanās tika atklāta suņiem ar telemetrijas palīdzību nesaistītās C_{max} iedarbības gadījumā, kas bija aptuveni 4 reizes lielāka par novēroto nesaistīto C_{max} iedarbību ieteicamajā klīniskajā devā 100 mg vienu reizi dienā.

Glasdegība nebija mutagēns *in vitro* baktēriju reversās mutācijas (Eimsa) testā un nebija klastogēns *in vitro* hromosomu aberāciju testā cilvēku limfocītos. Glasdegība nebija klastogēns vai aneigēnisks žurku mikrokodoliņu testā.

Kancerogenitātes pētījumi ar glasdegību nav veikti.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar žurkām novērotās atrades tēviņu reproduktīvajā sistēmā ietvēra nevēlamas sēklinieku izmaiņas, lietojot glasdegību devā $\geq 50 \text{ mg/kg/dienā}$, un izpaudās kā nenozīmīga līdz smaga hipospermatogēnēze, ko raksturoja daļējs vai pilnīgs spermatogonijas, spermatoģītu un spermātu zudums un sēklinieku deģenerācija. Hipospermatogēnēze neatjaunojās, lai

gan sēklinieku deģenerācija bija atgriezeniska. Deva, kurā žurku tēviņiem novēroja nevēlamu ietekmi uz sēkliniekiem, bija 50 mg/kg/dienā ar atbilstošu sistēmisko iedarbību, kas bija aptuveni 8 reizes lielāka par to, kādu novēroja cilvēkiem devā 100 mg vienu reizi dienā (pamatojoties uz nesaistītās vielas AUC attiecīgajām sugām). Drošuma robeža, kurā nenovēroja nevēlamas blakusparādības (NOAEL – *no observed adverse effect level*) (10 mg/kg/dienā) ir 0,6 – tātad ir zemāka par klīniski nozīmīgu koncentrāciju.

Embriofetālās attīstības toksicitātes pētījumos, kurus veica ar žurkām un trušiem, glasdegibs bija ļoti toksisks auglim, kā to apliecināja pilnīga augļa rezorbcija un/vai aborts un teratogēna ietekme zemākajos devas līmeņos. Teratogēnā ietekme ietvēra galvaskausa un sejas anomālijas, ekstremitāšu, ķepu/pirkstu, rumpja un astes kroplības, smadzeņu dilatāciju, acu novietojuma/formas anomālijas, galvas formas izmaiņas, mazu mēli, aukslēju, zobu un iekšējo orgānu iztrūkumu, diafragmas trūci, tūsku, pastāvīgu *truncus arteriosus*, sirds defektus, plaušas iztrūkumu, trahejas iztrūkumu, ribu un skriemeļu anomālijas un patoloģiskas formētas vai iztrūkstošas struktūras piedēkļu skeletā (it īpaši garajos kaulos). Smagas attīstības anomālijas tika novērotas mātītēm sistēmiskas iedarbības gadījumā, kas bija zemāka par atbilstošu iedarbību cilvēkiem ieteicamajā devā 100 mg vienu reizi dienā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Nātrija cietes glikolāts
Mikrokristāliskā celuloze (E460(i))
Kalcija hidroģēnfosfāts (bezūdens) (E341ii)
Magnija stearāts (E470b)

Tabletes apvalks

Laktozes monohidrāts
Hipromeloze (E464)
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols (E1521)
Triacetīns (E1518)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172) (tikai 100 mg tabletes)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Ar alumīnija foliju pārklāts PVH (polivinilhlorīda) blisteris, kas satur 10 apvalkotās tabletes, vai augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar polipropilēna vāciņu, kas satur 30 vai 60 apvalkotās tabletes.

Daurismo 25 mg apvalkotās tabletes

Viena kastīte satur 60 apvalkotās tabletes 6 blisteros.

Viena kastīte satur 60 apvalkotās tabletes ABPE pudelē.

Daurismo 100 mg apvalkotās tabletes

Viena kastīte satur 30 apvalkotās tabletes 3 blisteros.

Viena kastīte satur 30 apvalkotās tabletes ABPE pudelē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Daurismo 25 mg apvalkotās tabletes
EU/1/20/1451/001
EU/1/20/1451/002

Daurismo 100 mg apvalkotās tabletes
EU/1/20/1451/003
EU/1/20/1451/004

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Vācija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- **<Papildu riska mazināšanas pasākumi>**

RAĪ jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kurā DAURISMO ir pieejams, visiem pacientiem vīriešiem ārsti izsniedz Pacienta brīdinājuma kartīti. Pacienta brīdinājuma kartītei jāsaturs šāda galvenā informācija:

- Glasdegibs var izdalīties spermā, kas var radīt iespējamu reproduktīvās un attīstības toksicitātes risku.
- Jāizmanto efektīvs kontracepcijas līdzeklis (prezervatīvs ar spermicīdu, ja pieejams), pat pēc vazektomijas un vismaz 30 dienas pēc pēdējās devas lietošanas, ņemot vērā iespējamo risku dzimumpartneru pakļaušanai glasdegiba iedarbībai caur spermu.
- Cik svarīgi ir informēt veselības aprūpes speciālistu, ja ir aizdomas par grūtniecību gan sievietēm, gan vīriešu dzimumpartnerēm.
- Atgādinājums neziedot spermu Daurismo lietošanas laikā un 30 dienas pēc pēdējās devas lietošanas.

- Ieteikums konsultēties par efektīvu vīriešu auglības saglabāšanu pirms glasdegība terapijas uzsākšanas.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE – 25 MG TABLETES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Daurismo 25 mg apvalkotās tabletes
glasdegib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur glasdegiba maleātu, kas ekvivalents 25 mg glasdegiba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1451/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Daurismo 25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES UZLĪME – 25 MG TABLETES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Daurismo 25 mg apvalkotās tabletes
glasdegib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur glasdegiba maleātu, kas ekvivalents 25 mg glasdegiba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1451/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Daurismo 25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI – 25 MG TABLETES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Daurismo 25 mg tabletes
glasdegib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer Europe MA EEIG (kā RAĪ logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE – 100 MG TABLETES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Daurismo 100 mg apvalkotās tabletes
glasdegib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur glasdegiba maleātu, kas ekvivalents 100 mg glasdegiba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1451/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Daurismo 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES UZLĪME – 100 MG TABLETES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Daurismo 100 mg apvalkotās tabletes
glasdegib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur glasdegiba maleātu, kas ekvivalents 100 mg glasdegiba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1451/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Daurismo 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI – 100 MG TABLETES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Daurismo 100 mg tabletes
glasdegib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer Europe MA EEIG (kā RAĪ logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Daurismo 25 mg apvalkotās tabletes Daurismo 100 mg apvalkotās tabletes glasdegib

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms šo zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Daurismo un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Daurismo lietošanas
3. Kā lietot Daurismo
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Daurismo
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Daurismo un kādam nolūkam to lieto

Daurismo ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu glasdegibu.

Daurismo lieto kopā ar citām pretvēža zālēm – citarabīnu, lai ārstētu pieaugušos, kuriem pirmreizēji diagnosticēts asins vēzis, ko sauc par akūtu mieloleikozi (AML).

Kā Daurismo darbojas

AML gadījumā vēža šūnas, ko sauc par cilmes šūnām, nepārtraukti rada jaunas leikozes vēža šūnas. Daurismo darbojas, šajās cilmes šūnās bloķējot galveno procesu, ko sauc par Hedžhoga (Hh) signālceļu. Tas samazina šūnu spēju radīt jaunas vēža šūnas. Bloķējot Hh signālceļu, Daurismo var arī padarīt vēža šūnas jutīgākas pret pretvēža zālēm citarabīnu, ko lieto AML ārstēšanai. Kombinējot Daurismo ar zālēm citarabīnu, var palielināt pacienta paredzamo dzīves ilgumu, samazinot vēža izplatību un iespējami palielinot vēža šūnu bojāeju.

Ja Jums ir kādi jautājumi par to, kā darbojas Daurismo vai kāpēc Jums ir parakstītas šīs zāles, jautājiet ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms Daurismo lietošanas

Nelietojiet Daurismo šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret glasdegibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Daurismo lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums vai Jūsu partneri var iestāties grūtniecība (skatīt sadaļu “Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte”);

- ja Jums jebkad ir bijusi QT intervāla pagarināšanās (izmaiņas sirds elektriskajā aktivitātē, kas var radīt bīstamu neregulāru sirds ritmu) vai Jūs zināt, ka Jums pastāv šī stāvokļa risks;
- ja Jūs lietojat citas zāles, par kurām Jums ir teikts, ka tās pagarina QT intervālu;
- ja asins analīzes uzrāda, ka Jums ir patoloģiski elektrolītu līmeņi (piemēram, kalcijs, magnijs, kālijs);
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi;
- ja Jums ir agrāk bijuši muskuļu krampji vai vājums.

Lietojot šīs zāles, nekavējoties pastāstiet ārstam:

- ja Daurismo terapijas laikā Jums ir muskuļu sāpes vai ir neizskaidrojami muskuļu krampji vai vājums. Ārsts var nomainīt Jūsu devu vai īslaicīgi vai pilnīgi pārtraukt zāļu lietošanu.

Bērni un pusaudži

Daurismo nedrīkst lietot pacientiem, kuri jaunāki par 18 gadiem.

Citas zāles un Daurismo

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas ietver zāles, kuras var iegādāties bez receptes un augu valsts līdzekļus. Tas ir tāpēc, ka Daurismo var ietekmēt dažu zāļu darbību. Dažas citas zāles arī var ietekmēt Daurismo darbību.

It īpaši tālāk minētās var paaugstināt Daurismo blakusparādību risku:

- boceprevīrs – zāles, ko lieto C hepatīta ārstēšanai;
- kobicistats, ritonavīrs, telaprevīrs – zāles, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai;
- troleandomicīns – zāles, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- konivaptāns – zāles, ko lieto ūdens un sāls līdzsvara regulēšanai;
- amiodarons, disopiramīds, dofetilīds, ibutilīds, sotalols, hinidīns – zāles, ko lieto sirds slimību ārstēšanai;
- droperidols, haloperidols, pimozīds – zāles, ko lieto psihisko slimību ārstēšanai;
- moksifloksacīns – zāles, ko lieto noteikta veida bakteriālo infekciju ārstēšanai;
- metadons – zāles, kuras lieto sāpju un opioīdu atkarības ārstēšanai.

Tālāk minētās zāles var samazināt Daurismo efektivitāti:

- karbamazepīns, fenitoīns, pretepileptiskie līdzekļi – zāles, ko lieto krampju vai krampju lēkmju ārstēšanai;
- rifampicīns – zāles, ko lieto tuberkulozes ārstēšanai;
- Divšķautņu asinszāles preparāti (*Hypericum perforatum*) – augu izcelsmes zāles, ko lieto vieglas depresijas un trauksmes ārstēšanai;
- enzalutamīds – zāles, ko lieto prostatas vēža ārstēšanai;
- mitotāns – zāles, kuras lieto virsnieru dziedera vēža ārstēšanai;
- bosentāns – zāles, ko lieto augsta asinsspiediena ārstēšanai;
- efavirenzis, etravirīns – zāles, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai;
- modafinils – zāles, ko lieto miega traucējumu ārstēšanai;
- nafcilīns – zāles, ko lieto noteikta veida bakteriālu infekciju ārstēšanai.

Daurismo kopā ar uzturu un dzērienu

Daurismo terapijas laikā nedzeriet greipfrūtu sulu un neēdiet greipfrūtus, jo tas var izmainīt Daurismo daudzumu organismā.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Grūtniecība

Daurismo lietošanas laikā Jums nedrīkst iestāties grūtniecība, un Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles, ja Jūs esat grūtniece. Daurismo var izraisīt smagus iedzimtības defektus bērniem vai izraisīt nedzimušā bērna nāvi.

Ārsts Jums sniegs vairāk informācijas par Daurismo ietekmi uz nedzimušo bērnu un pirms zāļu lietošanas uzsākšanas veiks grūtniecības testu.

Nekavējoties informējiet ārstu, ja Daurismo terapijas laikā vai 30 dienas pēc Daurismo pēdējās devas lietošanas Jums vai Jūsu partneri iestājas grūtniecība vai ir aizdomas par grūtniecības iestāšanos. Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Kontracepcija sievietēm un vīriešiem

Sievietes

Jums vienmēr ir jālieto efektīva kontracepcija Daurismo lietošanas laikā un vismaz 30 dienas pēc Daurismo pēdējās devas lietošanas. Konsultējieties ar ārstu par kontracepcijas metodēm, kas ir piemērotas Jums un Jūsu partnerim.

Vīrieši

Vīriešiem Daurismo lietošanas laikā un vismaz 30 dienas pēc Daurismo pēdējās devas lietošanas vienmēr jālieto efektīva kontracepcija, tajā skaitā prezervatīvi (ar spermicīdu, ja pieejams), pat ja viņiem ir veikta vazektomija.

Daurismo terapijas laikā un vismaz 30 dienas pēc Daurismo pēdējās devas lietošanas Jūs nedrīkstat būt spermas donors.

Barošana ar krūti

Daurismo lietošanas laikā un vienu nedēļu pēc Daurismo pēdējās devas lietošanas nebarojiet bērnu ar krūti. Nav zināms, vai Daurismo izdalās krūts pienā un vai var kaitēt Jūsu bērnam.

Fertilitāte

Daurismo var ietekmēt vīriešu un sieviešu auglību. Pirms Daurismo lietošanas konsultējieties ar ārstu par auglības saglabāšanu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ja Daurismo lietošanas laikā jūtaties noguris, Jums rodas muskuļu krampji, sāpes vai slikta dūša, ievērojiet īpašu piesardzību, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus.

Daurismo satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Daurismo satur laktozi

Šīs zāles satur laktozi (kas atrodas pienā un piena produktos).

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Daurismo

Lietojiet Daurismo vienu reizi dienā apmēram vienā un tajā pašā laikā. Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir viena 100 mg tablete, ko lieto iekšķīgi vienu reizi dienā kopā ar ēdienu vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Ja Daurismo lietošanas laikā Jums rodas noteiktas blakusparādības (skatīt 4. punktu “Iespējamās blakusparādības”), ārsts var samazināt Jūsu devu vai arī īslaicīgi vai pilnīgi pārtraukt ārstēšanu.

Ja pēc Daurismo lietošanas Jums ir vemšana

Ja pēc Daurismo devas lietošanas Jums ir vemšana, nelietojiet papildu devu, un lietojiet nākamo devu parastajā laikā.

Ja esat lietojis Daurismo vairāk nekā noteikts

Ja Jūs nejauši esat lietojis pārāk daudz tablešu, nekavējoties pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai. Jums var būt nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība.

Ja esat aizmirsis lietot Daurismo

Ja esat aizmirsis lietot tableti, lietojiet to, tiklīdz atceraties, ja vien nav pagājušas vairāk nekā 10 stundas kopš iepļānotā lietošanas laika. Šādā gadījumā Jums deva ir jāizlaiž. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Daurismo

Nepārtrauciet Daurismo lietošanu, kamēr ārsts Jums to nenorāda.

Ir svarīgi lietot Daurismo katru dienu, kamēr vien ārsts Jums to nozīmē. Ja Jūs nespējat lietot zāles, kā ārsts ir nozīmējis, vai arī Jums šķiet, ka tās Jums vairs nav vajadzīgas, nekavējoties pārrunājiet to ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet, ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Daurismo var izraisīt smagas iedzimtas patoloģijas. Tas var arī izraisīt bērna nāvi pirms piedzimšanas vai neilgi pēc dzemdībām. Lietojot šīs zāles, Jums nedrīkst iestāties grūtniecība (skatīt 2. punktu "Kas Jums jāzina pirms Daurismo lietošanas").

Citas blakusparādības, lietojot Daurismo kombinācijā ar citarabīnu, ir šādas.

Loti bieži: var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem:

- zems hemoglobīna līmenis;
- asiņošana;
- drudzis;
- slikta dūša;
- ēstgribas zudums;
- muskuļu sāpes;
- nogurums;
- trombocītu skaita samazināšanās asinīs;
- caureja;
- pneimonija;
- izmainīta garšas sajūta;
- roku un kāju pietūkums;
- aizcietējums;
- sāpes vēderā;
- izsitumi;
- aizdusa;
- vemšana;
- ķermeņa masas zudums;
- balto asins šūnu skaita samazināšanās;
- noteikta veida balto asins šūnu (neitrofilo leikocītu) samazināšanās;
- sāpes locītavās;
- matu izkrišana.

Bieži: var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem:

- izmaiņas sirds elektriskajā aktivitātē;
- sirdsklauves;
- asins infekcija;

- dedzinoša sajūta urinācijas laikā un bieža vai neatliekama vajadzība urinēt (var būt urīnceļu infekcijas pazīmes);
- mutes iekaisums.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Daurismo

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera plāksnītes vai pudelītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietojiet šīs zāles, ja iepakojums ir bojāts vai ir redzamas bojājuma pazīmes.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Daurismo satur

- Aktīvā viela ir glasdegibs.
Daurismo 25 mg apvalkotās tabletes: katra apvalkotā tablete satur glasdegiba maleātu, kas ekvivalents 25 mg glasdegiba.
Daurismo 100 mg apvalkotās tabletes: katra apvalkotā tablete satur glasdegiba maleātu, kas ekvivalents 100 mg glasdegiba.
- Citas sastāvdaļas ir:
Tabletes kodols: nātrija cietes glikolāts, mikrokristāliskā celuloze, bezūdens kalcija hidroģēnfosfāts un magnija stearāts. Skatīt 2. punktu “Daurismo satur nātriju”.
Tabletes apvalks: laktozes monohidrāts, hipromeloze, titāna dioksīds, makrogols, triacetīns, dzeltenais dzelzs oksīds, sarkanais dzelzs oksīds (tikai 100 mg tabletes). Skatīt 2. punktu “Daurismo satur laktozi”.

Daurismo ārējais izskats un iepakojums

Daurismo 25 mg apvalkotās tabletes

- Apaļas, dzeltenas apvalkotās tabletes; vienā pusē iespiests uzraksts “Pfizer”, otrā pusē – uzraksts “GLS 25”.
- Iepakotas blisteros pa 10 tabletēm. Katrs iepakojums satur 60 tabletes 6 blisteros vai vienā plastmasas pudelē.

Daurismo 100 mg apvalkotās tabletes

- Apaļas, bāli oranžas apvalkotās tabletes; vienā pusē iespiests uzraksts “Pfizer”, otrā pusē – uzraksts “GLS 100”.
- Iepakotas blisteros pa 10 tabletēm. Katrs iepakojums satur 30 tabletes 3 blisteros vai vienā plastmasas pudelē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

Belgique/België/Belgien

Pfizer S.A. / N.V.
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

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel. +356 21344610

Deutschland

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

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Eesti

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

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: +351 21 423 5500

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/YYYY

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.