

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Daurismo 25 mg plėvele dengtos tabletės  
Daurismo 100 mg plėvele dengtos tabletės

## **2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĒTIS**

### Daurismo 25 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra glasdegibo maleato, atitinkančio 25 mg glasdegibo.

#### Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 1,3 mg laktozės monohidrato.

### Daurismo 100 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra glasdegibo maleato, atitinkančio 100 mg glasdegibo.

#### Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 5 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## **3. FARMACINĖ FORMA**

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

### Daurismo 25 mg plėvele dengtos tabletės

7 mm apvali, geltona plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „Pfizer“, o kitoje pusėje – „GLS 25“.

### Daurismo 100 mg plėvele dengtos tabletės

11 mm apvali, šviesiai oranžinė plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „Pfizer“, o kitoje pusėje – „GLS 100“.

## **4. KLINIKINĖ INFORMACIJA**

### **4.1 Terapinės indikacijos**

Daurismo kartu su maža citarabino doze skirtas gydyti naujai diagnozuotą *de novo* arba antrinę ūminę mieloidinę leukemiją (ŪML) suaugusiems pacientams, kuriems netinka taikyti standartinę indukcinę chemoterapiją.

### **4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

Daurismo skirti ar vartojimą prižiūrėti gali tik vaistinių preparatų nuo vėžio skyrimo patirties turintis gydytojas.

## Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 100 mg glasdegibo vieną kartą per parą kartu su maža citarabino doze (žr. 5.1 skyrių). Glasdegibo vartojimas tėsiamas, kol stebima jo klinikinė nauda pacientui.

### *Uždelstos arba praleistos glasdegibo dozės*

Išvėmus vaistinio preparato dozę, papildomos dozės vartoti negalima; pacientas turi laukti iki tolesnės dozės pagal grafiką. Praleistą arba tinkamu laiku nesuvartotą dozę pacientas turi suvartoti iškart, kai prisimena, išskyrus atvejus, kai po dozės vartojimo pagal grafiką praėjo daugiau kaip 10 valandų. Tada praleistos dozės vartoti nereikia. Pacientams negalima vartoti 2 dozių tuo pačiu metu, norint kompensuoti praleistą dozę.

### *Dozės keitimas*

Dozė gali reikėti koreguoti, atsižvelgiant į saugumą ir toleravimą konkrečiam asmeniui. Jeigu reikia mažinti dozę, glasdegibo dozė reikia sumažinti iki 50 mg vartojant per burną vieną kartą per parą.

Dozės keitimo ir valdymo gairės pasireiškus tam tikroms nepageidaujamoms reakcijoms pateiktos 1, 2, 3 ir 4 lentelėse.

Pradinės dozės atsižvelgiant į paciento amžių, rasę, lytį arba kūno masę koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

### *Laboratorinių rodiklių ir QT patologijų vertinimas prieš pradedant gydymą*

Prieš pradedant gydymą ir pirmajį vartojimo mėnesį bent kartą per savaitę reikia įvertinti bendro kraujo tyrimo ląstelių kiekį, elektrolitus, inkstų ir kepenų funkciją (žr. 4.4 skyrių). Prieš pradedant gydymą reikia nustatyti kreatinino kinazės (KK) koncentraciją serume ir toliau stebeti ją pagal klinikines indikacijas (pvz., jeigu pranešama apie raumenų požymius ir simptomus; žr. 4.4 skyrių). Norint įvertinti QT intervalo, koreguoto pagal širdies susitraukimų dažnį (QTc), pailgėjimą, elektrokardiogramas (EKG) reikia registruoti prieš pradedant gydymą, maždaug vieną savaitę po gydymo pradžios ir tada dar du mėnesius kartą per mėnesį (žr. 4.4 skyrių).

### **1 lentelė. Dozės keitimo ir būklės valdymo rekomendacijos pasireiškus nepageidaujamų reakcijų. QT intervalo pailgėjimas**

**(QT, koreguoto pagal širdies susitraukimų dažnį (QTc), intervalo pailgėjimas ne mažiau kaip 2 atskirose elektrokardiogramose (EKG))**

Nepageidaujama reakcija: QTc intervalo pailgėjimas	Dozės keitimo ir būklės valdymo rekomendacijos
QTc intervalas ilgesnis kaip 480 ms, iki 500 ms	Įvertinti elektrolitų koncentraciją ir papildyti pagal klinikines indikacijas. Peržiūrėti, kokie vaistiniai preparatai, turintys žinomą poveikį pailginti QTc intervalą, vartojami kartu, ir koreguoti jų dozę (žr. 4.5 skyrių).  QTc pailgėjimui išnykus ir intervalui sutrumpėjus iki 480 ms ir trumpesnio, dar bent 2 savaitės kas savaitę stebeti EKG.
QTc intervalas ilgesnis kaip 500 ms	Įvertinti elektrolitų koncentraciją ir papildyti pagal klinikines indikacijas. Peržiūrėti, kokie vaistiniai preparatai, turintys žinomą poveikį pailginti QTc intervalą, vartojami kartu, ir koreguoti jų dozę (žr. 4.5 skyrių).  Laikinai nutraukti Daurismo vartojimą.  Atsistačius QTc intervalo vertei, nenukrypstančiai nuo pradinio vertinimo daugiau nei 30 ms, arba tapus 480 ms ar trumpesnei, vėl skirti Daurismo, sumažinus dozę iki 50 mg vieną kartą per parą.

	QTc pailgėjimui išnykus, dar bent 2 savaites kas savaitę stebeti EKG.  Jeigu nustatoma, kad QTc pailgėjimą sukelė kitos priežastys, apsvarstyti Daurismo dozės padidinimą iki 100 mg per parą.
QTc intervalo pailgėjimas ir gyvybei pavojinga aritmija	Visiškai nutraukti Daurismo vartojimą.

**2 lentelė. Dozės keitimas ir būklės valdymas esant KK padidėjimui ir su raumenimis susijusiems nepageidaujamiems reiškiniams**

Nepageidaujama reakcija: KK padidėjimo sunkumas	Dozės keitimo ir būklės valdymo rekomendacijos
1 laipsnis [KK padidėjimas >VNR – 2,5 x VNR]	Testi Daurismo vartojimą ta pačia doze ir stebeti KK koncentraciją kiekvieną savaitę, kol atsistatys pradinio vertinimo rodikliai; paskui stebeti kas mėnesį. Stebēti raumenų simptomų pokyčius, kol atsistatys pradinio vertinimo būsena.  Reguliariai stebēti inkstų funkciją (kreatininą serume) ir užtikrinti pacientui pakankamą skysčių vartojimą.
2 laipsnis <b>nesant</b> inkstų funkcijos pažeidimo (Kr serume ≤ VNR) [KK padidėjimas nuo >2,5 x VNR iki 5 x VNR]	Laikinai nutraukti Daurismo vartojimą ir stebēti KK koncentraciją kiekvieną savaitę, kol atsistatys pradinio vertinimo rodikliai.  Stebēti raumenų simptomų pokyčius, kol atsistatys pradinio vertinimo būsena. Atsistačius būklei testi Daurismo vartojimą ta pačia doze, paskui matuoti KK kas mėnesį.  Reguliariai stebēti inkstų funkciją (kreatininą serume) ir užtikrinti pacientui pakankamą skysčių vartojimą.  Jeigu simptomai pasikartoja, laikinai nutraukti Daurismo vartojimą, kol atsistatys pradinio vertinimo būsena. Vėl skirti Daurismo 50 mg per parą dozę ir vadovautis tomis pačiomis stebėjimo rekomendacijomis. Jeigu simptomai išlieka, apsvarstyti Daurismo vartojimo nutraukimo galimybę.
3 arba 4 laipsnis <b>nesant</b> inkstų funkcijos pažeidimo (Kr serume ≤ VNR) [3 laipsnis (KK padidėjimas nuo >5 x VNR iki 10 x VNR)] [4 laipsnis (KK padidėjimas >10 x VNR)]	Laikinai nutraukti Daurismo vartojimą ir stebēti KK koncentraciją kiekvieną savaitę, kol atsistatys pradinio vertinimo rodikliai. Stebēti raumenų simptomų pokyčius, kol atsistatys pradinio vertinimo būsena.  Reguliariai stebēti inkstų funkciją (kreatininą serume) ir užtikrinti pacientui pakankamą skysčių vartojimą.  Jeigu inkstų funkcija <b>nesutrikusi</b> ir atsistato pradinio vertinimo KK rodikliai, apsvarstyti galimybę testi gydymą Daurismo 50 mg per parą doze. Vėl pradėjus vartoti Daurismo, KK koncentraciją 2 mėnesius reikia stebēti kiekvieną savaitę, o paskui – kas mėnesį.
2, 3 arba 4 laipsnis <b>esant</b> inkstų funkcijos pažeidimu (Kr serume > VNR pagal CTCAE 4.0)	Jeigu inkstų funkcija <b>sutrikusi</b> , laikinai nutraukti Daurismo vartojimą bei užtikrinti pacientui pakankamą skysčių vartojimą ir įvertinti kitas antrines inkstų funkcijos pažeidimo priežastis.  Stebēti KK koncentraciją ir kreatinino koncentraciją serume kiekvieną savaitę, kol atsistatys pradinio vertinimo rodikliai.  Stebēti raumenų simptomų pokyčius, kol atsistatys pradinio vertinimo būsena.

	Jeigu atsistato pradinio vertinimo KK ir kreatinino koncentracijos serume rodikliai, apsvarstyti galimybę testi Daurismo vartojimą 50 mg per parą doze ir 2 mėnesius matuoti KK koncentraciją kiekvieną savaitę, o paskui – kas mėnesį; jeigu ne, visiškai nutraukti gydymą.
--	--

Santrumpas: KK = kreatinkinazė; Kr = kreatininas; VNR = virsutinė normos riba; CTCAE = angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (bendrieji nepageidaujamų reiškinijų terminijos kriterijai).

### 3 lentelė. Dozės keitimo ir būklės valdymo rekomendacijos pasireiškus nepageidaujamų reakcijų. Hematologinis toksinis poveikis

Nepageidaujama reakcija: hematologinis toksinis poveikis	Dozės keitimo ir būklės valdymo rekomendacijos
Kraujo plokštelių skaičius mažesnis kaip $10 \times 10^9/l$ ilgiau kaip 42 paras nesant ligos požymių	Visiškai nutraukti Daurismo ir mažos citarabino dozės vartojimą.
Neutrofilų skaičius mažesnis kaip $0,5 \times 10^9/l$ ilgiau kaip 42 paras nesant ligos požymių	Visiškai nutraukti Daurismo ir mažos citarabino dozės vartojimą.

### 4 lentelė. Dozės keitimo ir būklės valdymo rekomendacijos pasireiškus nepageidaujamų reakcijų. Nehematologinis toksinis poveikis

Nepageidaujama reakcija: nehematologinis toksinis poveikis	Dozės keitimo ir būklės valdymo rekomendacijos
3 laipsnis*	<p>Jeigu nepageidaujamą reakciją sukėlė ne Daurismo, o maža citarabino dozė, galima pakeisti mažą citarabino dozę nekeičiant Daurismo dozavimo.</p> <p>Laikinai nutraukti Daurismo ir (arba) mažos citarabino dozės vartojimą, kol simptomai sumažės iki <math>\leq 1</math> laipsnio arba atsistatys pradinio vertinimo būsena.</p> <p>Testi Daurismo vartojimą ta pačia doze arba sumažinta 50 mg doze.</p> <p>Testi mažos dozės citarabino vartojimą ta pačia doze arba sumažinta 15 mg arba 10 mg doze.</p> <p>Vėl pasireiškus toksiniams poveikiui, nutraukite Daurismo ir (arba) mažos citarabino dozės vartojimą.<sup>†</sup></p>
4 laipsnis*	<p>Sustabdyti Daurismo vartojimą, kol simptomai sumažės iki <math>\leq 1</math> laipsnio arba atsistatys pradinio vertinimo būsena.</p> <p>Atsistačius būklei testi Daurismo vartojimą 50 mg doze arba nutraukti gydymą jį skyrusio sveikatos priežiūros specialisto nuožiūra.</p>

\*Laipsniai nustatomi pagal CTCAE 4.0: 1 laipsnis – lengvi, 2 laipsnis – vidutiniai, 3 laipsnis – sunkūs, 4 laipsnis – pavojingi gyvybei.

<sup>†</sup> Jeigu nusprenžiama visiškai nutraukti mažos citarabino dozės vartojimą, Daurismo vartojimą reikia nutraukti taip pat, išskyrus atvejus, kai konkretus pacientas patiria klinikinę naudą ir toleruoja gydymą Daurismo.

Santrumpas: CTCAE = angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (bendrieji nepageidaujamų reiškinijų terminijos kriterijai).

*Dozės keitimas skiriant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriais*

Reikia vengti skirti Daurismo kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriais. Jeigu negalima išvengti vidutinio stiprumo CYP3A4 induktorių skyrimo kartu, Daurismo dozė reikia padidinti,

atsižvelgiant į toleravimą, kaip nurodyta 5 lentelėje. Po vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriaus vartojimo nutraukimo praėjus 7 paroms, reikia testi gydymą Daurismo doze, vartota prieš pradedant skirti vidutinio stiprumo CYP3A4 induktorių (žr. 4.5 skyrių).

## **5 lentelė. Dozės keitimo rekomendacijos Daurismo skiriant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriais**

Dabartinė dozė	Koreguota dozė
100 mg per burną vieną kartą per parą	200 mg per burną vieną kartą per parą
50 mg per burną vieną kartą per parą	100 mg per burną vieną kartą per parą

### Ypatingosios populiacijos

#### *Kepenų funkcijos pažeidimas*

Pacientams, kurių kepenų funkcija pažeista silpnai, vidutiniškai arba stipriai, dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

#### *Inkstų funkcijos pažeidimas*

Pacientams, kurių inkstų funkcija pažeista lengvai, vidutiniškai arba sunkiai, dozės koreguoti nerekomenduojama. Apie pacientus, kuriems reikia hemodializės, duomenų nėra (žr. 5.2 skyrių).

#### *Senyvi asmenys ( $\geq 65$ metų amžiaus)*

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

#### *Vaikų populiacija*

Daurismo saugumas ir veiksmingumas vaikams (<18 metų) neištirti. Daurismo negalima vartoti vaikams, nes reikšmingos terapinės naudos, palyginti su esamais vaikų gydymo metodais, nesitikima (žr. 5.1 skyrių).

### Vartojimo metodas

Daurismo skirtas vartoti per burną. Jį galima vartoti su maistu arba be jo.

Pacientus reikia paskatinti dozę vartoti kasdien maždaug tuo pačiu paros metu.

## **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

## **4.4 Specialūs išpėjimai ir atsargumo priemonės**

### Toksinis poveikis embrionui ir vaisiui

Atsižvelgiant į veikimo mechanizmą ir toksinio poveikio embrioetaliniam vystymuisi tyrimų su gyvūnais radinius, Daurismo gali sukelti embrionų ir vaisų žūtį arba sunkius apsigimimus, jeigu jo skiriama neščiosioms. Nėščiasias reikia išpėti apie galimą riziką vaisiui (žr. 4.6 skyrių).

Daurismo negalima vartoti neštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, nenaudojančioms kontracepcijos priemonių. Prieš pradedant gydymą Daurismo reikia nustatyti vaisingo amžiaus pacienčių neštumo būklę. Vaisingo amžiaus moterims reikia patarti visada naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Daurismo metu ir ne trumpiau kaip 30 dienų po paskutinės dozės (žr. 4.6 skyrių).

#### *Vyrų*

Glasdegibas gali patekti į spermą. Pacientus vyros, turinčius partnerių moterų, reikia informuoti apie galimą poveikį per spermą ir būtinybę visada naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones, išskaitant prezervatyvą (jeigu galima išsigyti, su spermicidu), net jeigu atlikta vazektomija, siekiant išvengti

galimo poveikio nėščiai partnerei arba vaisingo amžiaus partnerei gydymo Daurismo metu ir ne trumpiau kaip 30 dienų po paskutinės dozės (žr. 4.6 skyrių).

Jeigu pacientė arba paciento vyro partnerė pastoja, arba įtaria pastojusi, gydymo Daurismo metu ar per 30 dienų po paskutinės dozės, jie turi nedelsdamis informuoti sveikatos priežiūros specialistą (žr. 4.6 skyrių).

Remiantis iki klinikinių tyrimų saugumo radiniais, glasdegibas gali pažeisti vyrou reprodukcinę funkciją. Prieš gydymą Daurismo vyrams reikia kreiptis patarimo dėl veiksmingo vaisingumo išsaugojimo (žr. 4.6 skyrių).

### QT intervalo pailgėjimas

Atsitiktinių imčių tyrimo (1-ojo tyrimo) su ŪML ir didelės rizikos MDS (mielodisplaziniu sindromu) sergančiais pacientais, gydomais Daurismo su maža citarabino doze, plg. su tik maža citarabino doze, metu pranešta, kad 3/4 laipsnių EKG QT intervalo pailgėjimas pasireiškė 3,5 % pacientų, gydytų Daurismo su maža citarabino doze, palyginti su 2,4 % vien maža citarabino doze gydytų pacientų.

Prieš pradedant gydymą Daurismo reikia įvertinti elektrolitų koncentraciją, ir pirmajį mėnesį kartoti šį tyrimą ne rečiau kaip kiekvieną savaitę, o paskui kas mėnesį visą gydymo laikotarpį. Elektrolitų rodiklių nukrypimus reikia koreguoti.

Reikia įvertinti kartu vartojamus vaistinius preparatus. Reikia apsvarstyti galimybes skirti alternatyvų gydymą vietoj vaistinių preparatų, apie kurių QT intervalo ilginamąjį ir (arba) galimą stiprų CYP3A4 slopinamąjį poveikį žinoma.

Norint įvertinti QTc pailgėjimą, EKG reikia registruoti prieš pradedant gydymą Daurismo, maždaug vieną savaitę po gydymo pradžios ir tada dar du mėnesius kartą per mėnesį. Jeigu pacientui nustatytais įgimtas ilgo QT intervalo sindromas, stazinis širdies nepakankamumas, elektrolitų pusiausvyros sutrikimai arba jeigu vartojami vaistiniai preparatai, apie kurių QTc intervalo ilginamąjį poveikį žinoma, rekomenduojama stebeti EKG dažniau. Jeigu EKG rodo patologiją, ją reikia pakartoti. Patologijas reikia suvaldyti nedelsiant ir apsvarstyti galimybę koreguoti dozę (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

### Krauko ląstelių kieko ir kepenų funkcijos stebėsenai

Prieš pradedant gydymą ir pirmajį vartojimo mėnesį bent kartą per savaitę reikia įvertinti bendrojo krauko tyrimo ląstelių kiekį ir kepenų funkciją. Vėliau kepenų funkciją ir krauko ląstelių kiekį reikia stebeti pagal klinikines indikacijas bent kartą per mėnesį. Toksinio poveikio kepenims arba hematologinio toksinio poveikio atveju gali reikėti keisti dozę (žr. 4.2 skyrių).

### Su raumenimis susiję nepageidaujami reiškiniai

1-ajame tyriime raumenų spazmai stebeti 22,6 % pacientų, gydytų Daurismo su maža citarabino doze, palyginti su 4,8 % pacientų, gydytų vien maža citarabino doze.

Visus pacientus, pradedančius gydymą Daurismo, reikia informuoti apie su raumenimis susijusiu nepageidaujamu reiškiniu riziką. Jiems reikia nurodyti, kad nedelsdamis praneštų apie bet kokį nepaaiškinamą raumenų skausmą, jautrumą arba silpnumą, pasireiškiančius gydymo Daurismo metu, arba jeigu tokie simptomai išlieka nutraukus gydymą.

Prieš pradedant gydymą Daurismo reikia nustatyti KK koncentraciją serume ir toliau stebeti ją pagal klinikines indikacijas (pvz., jeigu pranešama apie su raumenimis susijusius požymius ir simptomus). Aukšto laipsnio KK koncentracijos pakilimams suvaldyti rekomenduojama taikyti pagalbinę terapiją, vadovaujantis galiojančiais vienos medicinos praktikos standartais ir atsižvelgiant į tinkamas gydymo gaires. Reikia vadovautis dozės keitimo arba būklės valdymo rekomendacijomis (žr. 4.2 skyrių).

### Inkstų funkcijos pažeidimas

Pacientus, kurių pažeista inkstų funkcija arba kurie turi inkstų disfunkcijos rizikos veiksnių, reikia atidžiai stebeti. Prieš pradedant gydymą reikia įvertinti inkstų funkciją, ir pirmajį gydymo Daurismo mėnesį kartoti vertinimą ne rečiau kaip kiekvieną savaitę. Elektrolitus ir inkstų funkciją kartą per mėnesį reikia stebeti visą gydymo laikotarpi (žr. 4.2 skyrių).

### Pagalbinės medžiagos

#### *Laktozės netoleravimas*

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatyta retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

#### *Natrio kiekis*

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## **4.5 Sąveika su kita vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

### Kitų vaistinių preparatų poveikis glasdegibio farmakokinetinėms savybėms

*In vitro*, vykstant pagrindinei glasdegibio molekulės deplecijai ir kitų nežymiu oksidacijos metabolitų susidarymui dalyvauja CYP3A4; nedidelės reikšmės glasdegibio metabolizmu turi ir CYP2C8 bei UGT1A9.

#### *Medžiagos, galinčios didinti glasdegibio koncentraciją plazmoje*

##### CYP3A4 inhibitoriai

Sveikiems tiriamiesiems skyrus 400 mg stipraus CYP3A4 inhibitoriaus ketokonazolo dozę, kartą per parą vartojamą 7 parą, po vienos 200 mg per burną suvartotos glasdegibio dozės vidutinis plotas po kreive ( $AUC_{inf}$ ) padidėjo 2,4 kartų, o maksimali koncentracija plazmoje ( $C_{max}$ ) – 40 %. Skiriant kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., bocepreviru, kobicistatu, konivaptanu, itrakonazolu, ketokonazolu, pozakonazolu, telapreviru, troleandomicinu, vorikonazolu, ritonaviru, greipfrutais arba greipfrutų sultimis) reikia elgtis atsargiai, nes gali padidėti glasdegibio koncentracija plazmoje. Jeigu galima, rekomenduojama skirti kitą kartu vartojamą vaistinį preparatą, kuris CYP3A4 neslopina arba slopina silpnai (žr. 4.4 skyrių).

#### Skrandžio pH keičiantieji vaistiniai preparatai

Vienkartinę 100 mg glasdegibio dozē nevalgius skiriant su kartotinėmis protonų siurblio inhibitoriaus (PSI) rabeprazolo doze, glasdegibio ekspozicija plazmoje nepasikeitė (pagal  $AUC_{inf}$  rodiklį: 100,6 %). Glasdegibą galima skirti kartu su rūgštingumą mažinančiais preparatais (išskaitant PSI, H<sub>2</sub> receptorų antagonistus ir vietinio poveikio antacidus).

#### *Medžiagos, galinčios mažinti glasdegibio koncentraciją plazmoje*

##### CYP3A4 induktoriai

Sveikiems tiriamiesiems skiriant 600 mg stipraus CYP3A4 induktoriaus rifampicino dozę, kartą per parą vartojamą 11 parą, po vienos 100 mg glasdegibio dozės vidutinis  $AUC_{inf}$  sumažėjo 70 %, o  $C_{max}$  – 35 %. Reikia vengti skirti kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais (pvz., rifampicinu, karbamazepinu, enzalutamidu, mitotanu, fenitoinu ir paprastaja jonažole), nes gali sumažėti glasdegibio koncentracija plazmoje.

Modeliavimas taikant fiziologiskai pagrįstą farmakokinetikos modelį rodo, kad efavirenza (vidutinio stiprumo CYP3A4 induktorių) skiriant su glasdegibu, glasdegibio  $AUC_{inf}$  sumažėja 55 %, o  $C_{max}$  – 25 %. Reikia vengti skirti kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriais (pvz., bozentanu, efavirenu, etravirinu, modafiniliu, nafecilinu), nes dėl jų taip pat gali sumažėti glasdegibio koncentracija plazmoje (žr. 4.4 skyrių). Jeigu negalima išvengti skyrimo kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriais, Daurismo dozė reikia padidinti (žr. 4.2 skyrių).

## Glasdegibo poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetinėms savybėms

### Farmakodinaminė sąveika

*Vaistiniai preparatai, kuriems nustatyta QT intervalo ilginamasis poveikis*

Glasdegibas gali pailginti QT intervalą, todėl reikia atidžiai apsvarstyti glasdegibo skyrimą kartu su vaistiniais preparatais, apie kuriuos žinoma, kad jie pailgina QT intervalą arba gali sukelti polimorfinę skilvelių tachikardiją (pranc. *Torsades de Pointes*) (pavyzdžiui, amjodaronas, dizopiramidas, dofetilidas, ibutilidas, sotalolis, chinidinas, droperidolis, haloperidolis, metadonas, moksifloksacinas, pimozidas) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

### Farmakokinetinė sąveika

#### *Vaistų nešikliai*

*In vitro* tyrimai parodė, kad esant kliniškai reikšmingai koncentracijai glasdegibas gali slopinti P glikoproteino (P-gp, virškinimo trakte) ir krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. BCRP, sistemiškai ir virškinimo trakte) vykdomą medžiagą pernašą, todėl siauro terapinio indekso P-gp substratus (pvz., digoksiną) arba BCRP substratus kartu su glasdegibū reikia skirti atsargai.

#### *In vitro* tyrimai su nešiklių inhibitoriais

*In vitro* tyrimai parodė, kad glasdegibas gali slopinti (MATE)1 ir MATE2K esant kliniškai reikšmingai koncentracijai.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Vaisingo amžiaus moterys bei vyru ir moterų kontracepcija

Jeigu Daurismo skiriamą vaisingo amžiaus moterims, joms reikia patarti vengti pastoti. Prieš pradedant gydymą reikia nustatyti vaisingo amžiaus pacienčių nėštumo būklę. Jeigu pacientė pastoja Daurismo vartojimo metu, jai reikia paaiškinti galimą pavoją vaisiui.

Atsižvelgiant į veikimo mechanizmą ir poveikio embrioetaliniams vystymuisi tyrimų su gyvūnais radinius, Daurismo gali pakenkti vaisiui, jeigu jo skiriamą nėščiajai. Vaisingo amžiaus moterys, vartojančios šį vaistinį preparatą, turi visada naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Daurismo metu ir ne trumpiau kaip 30 dienų po paskutinės dozės. Jeigu pacientė pastoja, arba įtaria pastojusti, gydymo Daurismo metu arba per 30 dienų po paskutinės dozės, ji turi nedelsdama informuoti savo sveikatos priežiūros specialistą (žr. 4.4 skyrių).

#### *Vyrų*

Glasdegibas gali patekti į spermą. Pacientai gydymo Daurismo metu ir ne trumpiau kaip 30 dienų po paskutinės dozės spermos donorais būti negali. Pacientus vyru, turinčius partnerių moterų, reikia informuoti apie galimą poveikį per spermą ir būtinybę visada naudoti veiksminges kontracepcijos priemones, išskaitant prezervatyvą (jeigu galima įsigyti, su spermicidu), net jeigu atlikta vazektomija, siekiant išvengti galimo poveikio nėščiai partnerei arba vaisingo amžiaus partnerei gydymo Daurismo metu ir ne trumpiau kaip 30 dienų po paskutinės dozės. Pacientai vyrai turi nedelsdami informuoti savo sveikatos priežiūros specialistą, jeigu partnerė pastoja jų gydymo Daurismo metu arba per 30 dienų po paskutinės dozės (žr. 4.4 skyrių).

### Nėštumas

Duomenų apie Daurismo vartojimą nėštumo metu nėra. Atsižvelgiant į veikimo mechanizmą ir toksinio poveikio embrioetaliniams vystymuisi tyrimų su gyvūnais radinius, glasdegibas gali pakenkti vaisiui, jeigu jo skiriamą nėščiajai (žr. 5.3 skyrių). Daurismo negalima vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, nenaudojančioms kontracepcijos priemonių (žr. 4.4 skyrių).

### Žindymas

Tyrimų su žmonėmis, vertinančių glasdegibo poveikį pieno gamybai, vaisto buvimą motinos piene arba jo poveikį žindomam kūdikiui, neatlikta. Nežinoma, ar glasdegibas ir jo metabolitai išsiskiria į

motinos pieną. Dėl galimų pavojingų glasdegibio sukeliamų nepageidaujamų reakcijų žindomiems vaikams, gydymo Daurismo metu ir bent vieną savaitę po paskutinės dozės žindytį nerekomenduojama (žr. 5.3 skyrių).

#### Vaisingumas

Remiantis iki klinikinių tyrimų saugumo radiniais, glasdegibas gali pažeisti vyru reprodukcinę funkciją. Prieš gydymą Daurismo vyrams reikia kreiptis patarimo dėl veiksmingo vaisingumo išsaugojimo. Atsižvelgiant į veikimo mechanizmą Daurismo gali pakenkti moterų vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Daurismo gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Visgi pacientams, Daurismo vartojimo metu patiriantiems nuovargi arba kitus simptomus (pvz., raumenų spazmus, skausmą, pykinimą), galinčius trikdyti tinkamą reakciją, vairuojant ir valdant mechanizmus reikia elgtis atsargiai.

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

##### Saugumo duomenų santrauka

Bendrasis Daurismo saugumo profilis pagristas klinikiniais tyrimais, išskaitant 1-uoju tyrimu, kuriamo dalyvavo 84 pacientai, sergantys ŪML (N = 75) ir didelės rizikos MDS (N = 9). Daurismo poveikio mediana vertinant duomenų rinkinį siekė 75,5 paras.

Pacientų, vartojančių Daurismo, grupėje dažniausiai ( $\geq 20\%$ ) praneštos nepageidaujamos reakcijos buvo anemija (45,2 %), hemoragijos (45,2 %), febrilinė neutropenia (35,7 %), pykinimas (35,7 %), sumažėjęs apetitas (33,3 %), nuovargis (30,9 %), raumenų spazmai (30,9 %), trombocitopenija (30,9 %), karščiavimas (29,7 %), viduriavimas (28,5 %), pneumonija (28,5 %), disgeuzija (26,1 %), periferinė edema (26,1 %), vidurių užkietėjimas (25 %), pilvo skausmas (25 %), išbėrimas (25 %), dusulys (25 %), vėmimas (21,4 %) ir sumažėjusi kūno masė (20,2 %).

Dažniausios praneštos nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių Daurismo vartoju siems pacientams reikėjo mažinti dozę, buvo raumenų spazmai (4,7 %), nuovargis (3,5 %), febrilinė neutropenia (3,5 %), anemija (2,3 %), trombocitopenija (2,3 %) ir QT intervalo elektrokardiogramoje pailgėjimas (2,3 %). Dažniausiai praneštos nepageidaujamos reakcijos, dėl kurios Daurismo vartoju siems pacientams reikėjo visiškai nutraukti gydymą, buvo pneumonija (5,9 %), febrilinė neutropenia (3,5 %) ir pykinimas (2,3 %).

##### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

6 lentelėje nurodytos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta vartojant Daurismo. Nepageidaujamos reakcijos išvardyotos pagal organų sistemų klasę ir dažnio kategoriją. Dažnio kategorijos apibūdinamos taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ) ir dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $<1/10$ ). Kiekvienoje dažnio grupėje visų laipsnių nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

#### **6 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta klinikinių tyrimų metu (N=84)**

Organų sistemų klasė	Sutartinis terminas	Visų laipsnių		
		Dažnis	Visų laipsnių (%)	$\geq 3$ laipsnio (%)
Infekcijos ir infestacijos	Pneumonija Sepsis Šlapimo takų infekcija	Labai dažnas Dažnas Dažnas	28,5 5,9 5,9	23,8 5,9 1,1

Organų sistemų klasė	Sutartinis terminas	Visų laipsnių		
		Dažnis	Visų laipsnių (%)	≥3 laipsnio (%)
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	Anemija	Labai dažnas	45,2	41,6
	Febrilinė neutropenija	Labai dažnas	35,7	35,7
	Trombocitopenija	Labai dažnas	30,9	30,9
	Neutropenija	Labai dažnas	15,4	11,9
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	Sumažėjės apetitas	Labai dažnas	33,3	3,5
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	Disgeuzija <sup>a</sup>	Labai dažnas	26,1	0
<b>Širdies sutrikimai</b>	Pailgėjės QT intervalas elektrokardiogramoje <sup>b</sup>	Dažnas	8,3	3,5
	Prieširdžių virpėjimas	Dažnas	7,1	2,3
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>	Hemoragijos <sup>c</sup>	Labai dažnas	45,2	11,9
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpplaučio sutrikimai</b>	Dusulys	Labai dažnas	25	7,1
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	Pykinimas	Labai dažnas	35,7	2,3
	Viduriavimas	Labai dažnas	28,5	4,7
	Vidurių užkietėjimas	Labai dažnas	25	1,1
	Pilvo skausmas <sup>d</sup>	Labai dažnas	25	0
	Vémimas	Labai dažnas	21,4	2,3
	Stomatitas	Dažnas	4,7	0
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	Išbérimas <sup>e</sup>	Labai dažnas	25	2,3
	Alopecija	Labai dažnas	10,7	0
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	Raumenų spazmai <sup>f</sup>	Labai dažnas	30,9	5,9
	Artralgija	Labai dažnas	11,9	0
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietas pažeidimai</b>	Nuovargis	Labai dažnas	30,9	14,2
	Sumažėjusi kūno masė	Labai dažnas	20,2	2,3
	Karščiavimas	Labai dažnas	29,7	2,3
	Periferinė edema	Labai dažnas	26,1	0
<b>Tyrimai</b>	Sumažėjės kraujo plokštelių skaičius	Labai dažnas	16,6	16,6
	Sumažėjės baltujų kraujo kūnelių skaičius	Labai dažnas	15,4	13
	Sumažėjės neutrofilų skaičius	Labai dažnas	13	13

<sup>a</sup>. Sąvoka „Disgeuzija“ apima šiuos sutartinius terminus: disgeuzija, ageuzija.

<sup>b</sup>. Sąvoka „Pailgėjės QT intervalas elektrokardiogramoje“ apima šiuos sutartinius terminus: pailgėjės QT intervalas elektrokardiogramoje, skilvelinė tachikardija.

<sup>c</sup>. Sąvoka „Hemoragijos“ apima šiuos sutartinius terminus: petechijos, epistaksė, kontūzija, hematoma, intrakranijinė hemoragija, purpura, rektalinė hemoragija, analinė hemoragija, dëminė kraujosruva, virškinimo trakto hemoragija, dantenų kraujavimas, hematurija, hemoragija, burnos hemoragija, cerebrinė hemoragija, junginės hemoragijos, akies kontūzija, akies hemoragija, skrandžio hemoragija, hematemese, hemoptize, hemoroidinė hemoragija, implanto vietas hematoma, injekcijos vietas kraujosruva, retroperitoninė hematoma, subarachnoidinė hemoragija, trombozinė trombocitopeninė purpura.

<sup>d</sup>. Sąvoka „Pilvo skausmas“ apima šiuos sutartinius terminus: pilvo skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmas, apatinės pilvo dalies skausmas.

- e. Sąvoka „Išbėrimas“ apima šiuos sutartinius terminus: eritema, pruritas, išbėrimas, makulopapulinis išbėrimas, pruritinis išbėrimas.
- f. Sąvoka „Raumenų spazmai“ apima šiuos sutartinius terminus: nevalingi raumenų susitraukimai, raumenų spazmai, raumenų tempimas, muskuloskeletalinis skausmas, mialgija.

### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

#### *Raumenų spazmai*

1-ajame tyime raumenų spazmai (visų laipsnių) stebėti 22,6 % pacientų Daurismo su maža citarabino doze grupėje, palyginti su 4,8 % pacientų mažos citarabino dozės grupėje. 3 ir 4 laipsnio raumenų spazmai stebėti 4,7 % pacientų Daurismo su maža citarabino doze grupėje, palyginti su nė vienu mažos citarabino dozės grupėje.

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## 4.9 Perdozavimas

Savitojo priešnuodžio nuo Daurismo nėra. Daurimo perdozavimo valdymas turi apimti simptominių gydymą ir EKG stebėjimą.

Klinikiniuose tyrimuose skirtos iki 640 mg per parą glasdegibio dozės. Pagal pranešimus, dozę mažinti reikėjo dėl šio toksinio poveikio: pykinimo, vėmimo, dehidratacijos, hipotenzijos, nuovargio, svaigulio, hipoksijos, pleuros efuzijos ir periferinės edemos.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplastiniai vaistai, kiti antineoplastiniai vaistai, ATC kodas – L01XJ03

#### Veikimo mechanizmas

Glasdegibas – tai *Hedgehog (Hh)* signalų transdukcijos kanalo inhibitorius, besirišantis su transmembraniniu baltymu *Smoothened (SMO)* ir taip mažinantis su glioma susijusio onkogeno (GLI) transkripcijos (nurašymo) faktoriaus aktyvumą ir signalų perdaiv antriniu kanalu. Signalų perdaivavos Hh kanalu reikia leukeminių kamieninių ląstelių (LKL) populiacijai palaikyti, todėl glasdegibio rišimasis su SMO ir jo slopinimas sumažina GLI1 koncentraciją ŪML ląstelėse ir ŪML ląstelių gebą iniciuoti leukemiją. Signalų perdaiva Hh kanalu taip pat susijusi su atsparumu chemoterapijai ir taikinių terapijai. Tiriant iki klininį ŪML modelį, glasdegibas kartu su maža citarabino doze slopino naviko dydžio didėjimą labiau nei vien glasdegibas arba vien maža citarabino dozė. Visgi šio derinio veikimo mechanizmas dar neviškai nustatytas.

#### Širdies elektrofiziologija

Pagal širdies susitraukimų dažnį koreguoto QT (QTc) intervalo pailgėjimas stebėtas pacientus gydant supraterapine  $>270$  mg Daurismo doze. Glasdegibio vartojimo poveikis koreguotui QT intervalui vertintas atsitiktinių imčių, vienos dozės, dvigubai koduotu, 4 būdų kryžminiu, placebu ir atviruoju metodu skiriamu moksifloksacinu kontroliuojamu tyrimu su 36 sveikais tiriamaisiais. Esant terapinei koncentracijai plazmoje (pasiekta suvartojuis vienkartinę 150 mg dozę), didžiausias pagal placebą ir pradinį vertinimą koreguotas QT intervalo pokytis siekė 8,03 ms (90 % PI: 5,85; 10,22 ms). Esant maždaug du kartus didesnei už terapinę koncentracijai (supraterapinei, pasiekta suvartojuis vienkartinę 300 mg dozę), QTc intervalas pakito 13,43 ms (95 % PI: 11,25; 15,61 ms). Kaip teigiamą kontrolės

priemonę skiriant moksifloksaciną (400 mg), vidutinis koreguotas QT intervalo pokytis, palyginti su pradiniu vertinimu, siekė 13,87 ms. Nė vienas iš tiriamųjų abiejose grupėse neatitiko  $\geq 480$  ms absoliuotaus koreguoto QT intervalo kategorinio kriterijaus ir nė vienam jų koreguotas QT intervalas nepailgėjo  $\geq 30$  ms, palyginti su pradiniu vertinimu. Tyrejo nuomone, nė viena iš EKG patologijų nelaikytina kliniškai reikšminga ir neregistruotina kaip nepageidaujamas reiškinys (žr. 4.4 skyrių).

Papildomai tirti 70 pacientų, sergančių pažengusiu vėžiu, kuriems po vienkartinės ir kartotinių dozių (nuo 5 mg iki 640 mg vieną kartą per parą) įrašyta po tris EKG, skiriant įvertinti glasdegibo, vartojamo vieno, poveikį koreguotui QT intervalui. Remiantis ekspozicijos-atsako analize, apskaičiuotasis vidutinis QTc pokytis, palyginti su pradiniu vertinimu, siekė 5,30 ms (95 % PI: 4,40; 6,24 ms), esant vidutinei stebėtai pusiausvirosi būsenos  $C_{max}$  suvartojujus rekomenduojamą 100 mg glasdegibo dozę vieną kartą per parą.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Daurismo kartu su maža citarabino doze tirtas daugiacentriu, atsitiktinių imčių, atviruoju 2 fazės tyrimu (1-uoju tyrimu), kuriame iš viso dalyvavo 132 pacientai, išskaitant 116 pacientų, sergančių anksčiau negydyta *de novo* arba antrine ŪML, kurie nebuvo tinkami intensyviai chemoterapijai taikyti dėl bent vieno iš šių kriterijų: a) amžiaus  $\geq 75$  metų; b) sunkios širdies ligos; c) balo pagal Rytų kooperacinės onkologų grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) fizinės būklės vertinimo skale, kuris lygus 2; arba d)  $>1,3$  mg/dl kreatinino koncentracijos serume pradinio vertinimo metu. Pacientai atsitiktinių imčių būdu santykiiu 2:1 suskirstyti vartoti Daurismo (100 mg per burną vieną kartą per parą) su maža citarabino doze (20 mg s.c. du kartus per parą skiriama nuo 1-osios iki 10-osios 28 parų ciklo dienos) ( $n = 78$ ) arba tik mažą citarabino dozę ( $n = 38$ ) 28 dienų ciklais, kol ima progresuoti liga arba pasireiškė nepriimtinės toksinės poveikis. Pacientai stratifiuoti atliekant skirstymą atsitiktinių imčių būdu pagal rizikos prognozės veiksnį (palanki / vidutiniška / prasta prognozė), atsižvelgiant į citogeninius duomenis.

Pradinio vertinimo demografiniai ir ligos savybių duomenys pateikti 7 lentelėje. Dvi gydymo grupės iš esmės sudarytos taip, kad demografiniai ir ligos savybių duomenys pradinio vertinimo metu būtų panašūs. Abiejose grupėse 40 % ŪML sergančių pacientų nustatyta prasta prognozė pagal citogeninę riziką, o 60 % prognozė pagal citogeninę riziką buvo palanki arba vidutinė.

Veiksmingumas Daurismo su maža citarabino doze grupėje nustatytas pagal bendrojo išgyvenamumo (BI, nustatytu nuo paskyrimo atsitiktinių imčių būdu iki mirties dėl bet kurios priežasties datos) pagerėjimą, palyginti su gydymu vien maža citarabino doze. Po stebėjimo, kurio mediana buvo maždaug 20 mėnesių, 81 % mirčių Daurismo su maža citarabino doze rodiklis ŪML sergantiems pacientams buvo geresnis nei vien tik mažos citarabino dozės grupėje (1 pav.). Veiksmingumo rezultatai pateikti 8 lentelėje.

**7 lentelė. ŪML pacientų pradinio vertinimo demografiniai ir ligos savybių duomenys**

Demografiniai ir ligos duomenys	Daurismo su maža citarabino doze (N = 78)	Vien tik maža citarabino dozė (N = 38)
<b>Demografiniai duomenys</b>		
<b>Amžius</b>		
Mediana (min., maks.) (metais)	77 (64; 92)	76 (58; 83)
≥75 metai N (%)	48 (62)	23 (61)
<b>Lytis, N (%)</b>		
Vyrų	59 (76)	23 (61)
Moterų	19 (24)	15 (39)
<b>Rasė, N (%)</b>		
Baltaodžiai	75 (96)	38 (100)
Juodaodžiai arba afroamerikiečiai	1 (1)	0 (0)
Azijiečiai	2 (3)	0 (0)
<b>Ligos duomenys</b>		
<b>Ligos anamnezė, N (%)</b>		
De novo ŪML	38 (49)	18 (47)
Antrinė ŪML	40 (51)	20 (53)
<b>Anksčiau vartotas hipometilinantis vaistas (decitabinas arba azacitidinas), N (%)</b>		
	11 (14)	6 (16)
<b>FB pagal ECOG<sup>a</sup>, N (%)</b>		
nuo 0 iki 1	36 (46)	20 (53)
2	41 (53)	18 (47)
<b>Citogeninės rizikos įvertis, N (%)</b>		
Palanki / vidutinė	49 (63)	21 (55)
Prasta	29 (37)	17 (45)
<b>Sirgimas sunkia širdies liga pradinio vertinimo metu, N (%)</b>		
	52 (67)	20 (53)
<b>Pradinio vertinimo metu nustatytas kreatininas serume &gt;1,3 mg/dl, N (%)</b>		
	15 (19)	5 (13)

Santrumpos: ŪML = ūminė mieloidinė leukemija; FB pagal ECOG = fizinė būklė pagal Rytų kooperacinės onkologų grupės skalę (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*); N = pacientų skaičius.

<sup>a</sup> Apie vieno Daurismo ir mažos citarabino dozės grupės paciento FB pagal ECOG pradinį vertinimą nebuvo pranešta.

**8 lentelė. 1-ojo tyrimo veiksmingumo gydant ŪML rezultatai**

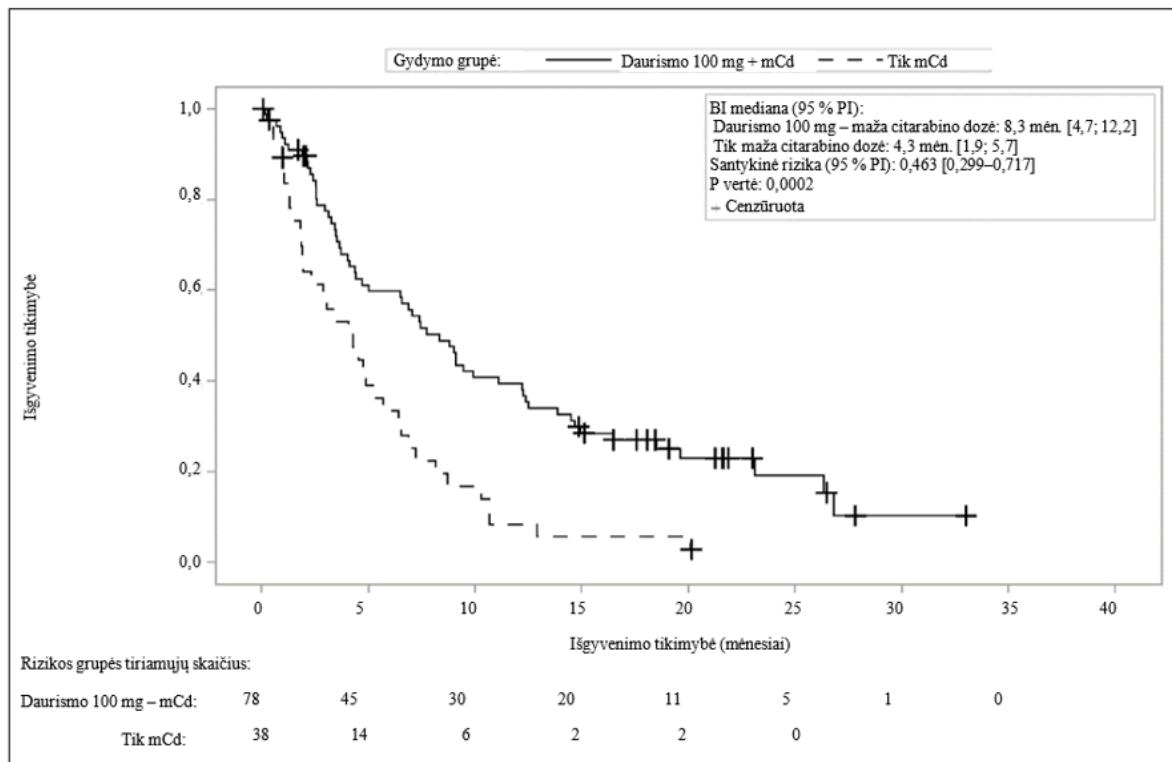
Vertinamosios baigties kriterijus / tyrimo populiacija	Daurismo su maža citarabino doze	Vien tik maža citarabino dozė
<b>Tyrimo ŪML populiacijos BI</b>	N = 78	N = 38
Išgyvenamumo mediana, mėnesiais (95 % PI)	8,3 (4,7; 12,2)	4,3 (1,9; 5,7)
Santykinė rizika (95 % PI) <sup>a</sup>	0,463 (0,299; 0,717)	
p vertė <sup>b</sup>	0,0002	
<b>Tyrimo de novo ŪML populiacijos BI</b>	N = 38	N = 18
Išgyvenamumo mediana, mėnesiais (95 % PI)	6,6 (3,7; 12,4)	4,3 (1,3; 10,7)
Santykinė rizika (95 % PI) <sup>a</sup>	0,670 (0,362; 1,239)	
p vertė <sup>b</sup>	0,0991	
<b>Tyrimo antrinės ŪML populiacijos BI</b>	N = 40	N = 20
Išgyvenamumo mediana, mėnesiais (95 % PI)	9,1 (4,4; 16,5)	4,1 (1,5; 6,4)
Santykinė rizika (95 % PI) <sup>a</sup>	0,287 (0,151; 0,548)	
p vertė <sup>b</sup>	<0,0001	
<b>Palankios / vidutinės prognozės pagal citogeninę riziką grupę</b>	N = 49	N = 21
Išgyvenamumo mediana, mėnesiais (95 % PI)	11,1 (7,1; 14,9)	4,4 (1,8; 8,7)
Santykinė rizika (95 % PI) <sup>a</sup>	0,417 (0,233; 0,744)	
p vertė <sup>b</sup>	0,0011	
<b>Prastos prognozės pagal citogeninę riziką grupę</b>	N = 29	N = 17
Išgyvenamumo mediana, mėnesiais (95 % PI)	4,4 (3,4; 9,1)	3,1 (1,1; 6,4)
Santykinė rizika (95 % PI) <sup>a</sup>	0,528 (0,273; 1,022)	
p vertė <sup>b</sup>	0,0269	

Santrumpas: ŪML = ūminė mieloidinė leukemija; PI = pasikliautinasis intervalas; N = pacientų skaičius; BI = bendrasis išgyvenamumas.

<sup>a</sup>. Santykinė rizika (Daurismo kartu su maža citarabino doze / vien maža citarabino dozė) pagrįsta Kokso (Cox) proporciniu pavojingumo modeliu, stratifikuotu pagal prognozės sluoksnį.

<sup>b</sup>. Vienpusio kriterijaus p vertė pagal stratifikuotą logranginį testą, pagrįstą citogenine rizika.

## 1 pav. Kaplano-Mejerio (Kaplan-Meier) ŪML sergančių pacientų bendrojo išgyvenamumo kreivė



Santrumpas: PI = pasikliautinasis intervalas; mCd = maža citarabino dozė; BI = bendrasis išgyvenamumas.

BI pagerėjimas nuosekliai nustatytas visuose iš anksto apibrėžtuose citogeninės rizikos pogrupiuose.

Atsižvelgiant į tyrejo nurodytą atsaką, aukštesnis visiško atsako (VA) skaitinis rodiklis (apibrėžtas kaip absoliutusis neutrofilų skaičius  $\geq 1000/\mu\text{l}$ , kraujo plokštelių skaičius  $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ ,  $< 5\%$  blastų kaulų čiulpuose, nereikia perpilti kraujo, nenustatyta ekstramedulinė liga) ŪML pacientams pasiektais Daurismo su maža citarabino doze grupėje (17,9 % [95 % PI: 9,4 %; 26,5 %]), plg. su viena mažos citarabino dozės grupe (2,6 % [95 % PI: 0,0 %; 7,7 %]).

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Daurismo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis ŪML gydymo indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbcija

Po vienkartinės 100 mg glasdegibio dozės smailinė koncentracija plazmoje susidaro greitai, o  $T_{\max}$  mediana siekia 2 valandas. Po kartotinių 100 mg dozių, skiriamų vieną kartą per parą iki pusiausvirosių būsenos susidarymo, glasdegibio  $T_{\max}$  mediana svyravo nuo maždaug 1,3 val. iki 1,8 val.

### Maisto poveikis

Per burną suvartotą glasdegibio tablečių vidutinis absoliutusis biologinis prieinamumas siekia 77,1 %, palyginti su į veną leidžiamu vaistu. Vartojant glasdegibą su labai riebiu ir kaloringu maistu nustatyta 16 % mažesnė ekspozicija (pagal  $AUC_{\text{inf}}$ ) nei vartojant per naktį nevalgius. Manoma, kad glasdegibio farmakokinetikai maistas reikšmingo klinikinio poveikio neturi. Glasdegibą galima vartoti su maistu arba be jo.

Vėžiu sergantiems pacientams suvartojujus 100 mg glasdegibo dozes vieną kartą per parą, glasdegibo  $C_{max}$  vidurkis (kintamumo koeficientas, %KK) buvo 1 252 ng/ml (44 %), o  $AUC_{tau}$  – 17 210 ng•h/ml (54 %).

### Pasiskirstymas

*In vitro* sąlygomis 91 % glasdegibo susiriša su žmogaus plazmos balytmais. Pacientams, sergantiems piktybinėmis kraujo ligomis, suvartojujus vienkartinę 100 mg glasdegibo dozę akivaizdaus pasiskirstymo tūrio (Vz / F) vidurkis (%KK) buvo 188 (20) l.

### Biotransformacija

Pagrindiniai glasdegibo metabolizmo keliai apima N-demetilinimą, gliukuroninimą, oksidaciją ir dehidrinimą. Plazmoje glasdegibo N-desmetilo ir N-gliukuronido metabolitai atitinkamai sudarė 7,9 % ir 7,2 % kraujotakoje esančios radioaktyviai žymėtos medžiagos. Kiti metabolitai plazmoje kartu sudarė <5 % kraujotakoje esančios radioaktyviai žymėtos medžiagos.

### In vitro sąveikos tyrimai

#### *CYP izofermentų slopinimas ir sužadinimas in vitro*

*In vitro* tyrimai parodė, kad glasdegibą veikia CYP3A4 inhibitoriai ir induktoriai. Daugiau informacijos apie vidutinio stiprumo CYP3A4 induktorių žr. 4.5 skyriuje. Stiprus CYP3A4 inhibitorius padidino vidutinį plotą po kreive ( $AUC_{inf}$ ) ~2,4 karto, o didžiausią koncentraciją plazmoje ( $C_{max}$ ) 40 %, kai sveiki tiriamieji gavo vienkartinę 200 mg geriamają glasdegibo dozę. Stiprus CYP3A4 induktorių sumažino vidutinę  $AUC_{inf}$  70 %, o  $C_{max}$  – 35 %, kai sveiki tiriamieji gavo vienkartinę 100 mg glasdegibo dozę. Reikia vengti vartoti glasdegibą kartu su stipriais induktoriais; atsargiai reikia vartoti glasdegibą kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (žr. 4.5 skyrių).

### Eliminacija

Pacientams suvartojujus vienkartinę 100 mg glasdegibo dozę, vidutinė ( $\pm SN$ ) glasdegibo pusėjimo trukmė plazmoje buvo  $17,4 \pm 3,7$  val. Geometrinis per burną vartojamos dozės klirenso vidurkis po kartotinių dozių buvo 6,45 l/h. Po vienos 100 mg radioaktyviai žymėtos glasdegibo dozės, suvartotos sveikų tiriamujų, vidutiniškai 48,9 % radioaktyviai žymėtos medžiagos išsiskyrė su šlapimu, o 41,7 % – su išmatomis. Bendroji vidutinė dozuoto radioaktyvumo masės pusiausvyra ekskretuose siekė 90,6 %. Dažniausiai žmogaus plazmoje rastas komponentas – nepakitus glasdegibas, sudarantis 69,4 % visų su vaistu susijusių medžiagų. Nepakitusio glasdegibo šlapime rasta 17,2 %, o išmatose – 19,5 % dozės.

### Tiesinis / netiesinis pobūdis

Vartojant 5–600 mg dozes vieną kartą per parą, pusiausvirosios būsenos glasdegibo sisteminė ekspozicija ( $C_{max}$  ir  $AUC_{tau}$ ) didėjo tiesiogiai proporcingai dozei.

### Ypatingosios populiacijos

#### *Kepenų funkcijos pažeidimas*

Specialaus farmakokinetikos tyrimo duomenys parodė, kad visos glasdegibo dozės ekspozicijos plazmoje vertės ( $AUC_{inf}$  ir  $C_{max}$ ) tiriamiesiems, kurių kepenų funkcija normali, ir tiriamiesiems, kurių kepenų funkcija vidutiniškai pažeista (B klasės pagal Čaildą ir Pju (*Child-Pugh*), buvo panašios, o tiriamiesiems, kurių kepenų funkcija stipriai pažeista (C klasė pagal Čaildą ir Pju),  $AUC_{inf}$  ir  $C_{max}$  geometrinio vidurkio vertės atitinkamai buvo 24 % ir 42 % žemesnės nei normalios kepenų funkcijos grupėje. Tiriamiesiems, kurių pažeidimas vidutinis ir sunkus, nesusirūsusio glasdegibo ekspozicija (nesusirūsusios medžiagos  $AUC_{inf}$ ) atitinkamai 18 % ir 16 % didesnė, palyginti su tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija normali. Smailinė nesusirūsusio glasdegibo ekspozicija (nesusirūsusios medžiagos  $C_{maks}$ ) buvo 1 % didesnė esant vidutiniškai pažeistai kepenų funkcijai ir 11 % mažesnė esant sunkiai

pažeistai kepenų funkcijai, palyginti su tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija normali. Šie pakitimai kliniškai reikšmingais nelaikomi.

#### *Inkstų funkcijos pažeidimas*

Skirtojo farmakokinetikos tyrimo su tiriamaisiais, turinčiais įvairių laipsnių inkstų funkcijos pažeidimą, duomenys rodo, kad bendroji glasdegibio ekspozicija ( $AUC_{inf}$ ) buvo atitinkamai 105 % ir 102 % didesnė tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija pažeista vidutiniškai ( $30 \text{ ml/min} \leq aGFG < 60 \text{ ml/min}$ ) ir sunkiai ( $aGFG < 30 \text{ ml/min}$ ), palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali ( $aGFG \geq 90 \text{ ml/min}$ ). Smailinė glasdegibio ekspozicija ( $C_{maks}$ ) buvo atitinkamai 37 % ir 20 % didesnė tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija vidutiniškai arba sunkiai pažeista, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali. Šie pakitimai kliniškai reikšmingais nelaikomi.

#### *Senyvi žmonės*

97,7 % pacientų, paskirtų vartoti Daurismo su maža citarabino doze ( $n = 88$ ; 1-asis tyrimas), buvo 65 metų arba vyresni, o 60,2 % pacientų – 75 metų arba vyresni. 1-ajame tyrime nedalyvavo pakankamai jaunesnių kaip 65 metų pacientų, kad būtų galima nustatyti nepageidaujamą reakciją, apie kurias praneša vyresni kaip 65 metų pacientai, skirtumus.

#### *Amžius, rasė, lytis ir kūno masė*

Duomenų apie jaunesnius nei 65 metų amžiaus pacientus nepakanka. Populiacijos farmakokinetikos analizės su suaugusiais pacientais ( $n = 269$ ) parodė, kad amžius, lytis, rasė, kūno masė reikšmingo klinikinio poveikio glasdegibio farmakokinetikai neturi.

### **5.3 Iki klinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Pagal radinius, kartotinių iki 26 savaičių laikotarpį šeriamų glasdegibio dozių žiurkėms ir iki 39 savaičių laikotarpį – šunims, pagrindiniai organai taikiniai buvo šie: inkstai (degeneracija / nekrozė) žiurkėms ir šunims; kepenys (nekrozė / uždegimas) tik šunims; o sėklidės (degeneracija), augantys kandžiai (nekrozė / lūžiai), augantys kaulai (dalinis arba visiškas epifizių užsidarymas) ir periferiniai nervai (aksonų degeneracija) tik žiurkėms. Papildomi pastebėtos klinikinės apraiškos abiem gyvūnų rūšims apėmė alopeciją, kūno masės kritimą ir raumenų tremorus / trūkčiojimą; šis poveikis būdingas SMO inhibitorių klasei. Toks sisteminis toksiškumas iš esmės buvo tiesiogiai proporcingas dozei ir stebėtas, kai ekspozicija siekė maždaug nuo  $<0,03$  iki 8 kartų didesnę nei kliniškai svarbi ekspozicija, palyginus iki klinikinius ir klinikinius duomenis pagal stebėtą nesusirišusios medžiagos AUC vartojant rekomenduojamą klinikinę 100 mg vieną kartą per parą dozę.

Po 16 savaičių atsistatymo laikotarpio visiškai atsistatė toksinis poveikis inkstams (degeneracija / nekrozė), periferiniams nervams (aksonų degeneracija), sėkliniams kanalėliams (sėklidžių degeneracija) ir nestebėta raumenų tremoro / trūkčiojimo klinikinių apraiškų, o kepenys atsistatė iš dalies (nekrozė / uždegimas). Alopecija, poveikis kaulams ir dantims ir sėklidžių hipospermatogenezė neatsistatė. Be to, šunims su implantuotu telemuru QTc intervalo pailgėjimas nustatytas, kaip ekspozicija pagal nesusirišusios medžiagos  $C_{max}$  buvo maždaug 4 kartus didesnė nei ekspozicija pagal nesusirišusios medžiagos  $C_{max}$  vartojant rekomenduojamą klinikinę 100 mg vieną kartą per parą dozę.

Glasdegibas neturėjo mutageninio poveikio atliekant *in vitro* bakterijų grįžtamųjų mutacijų tyrimą (Ames) ir neturėjo klastogeninio poveikio atliekant *in vitro* chromosomų aberacijų tyrimą su žmogaus limfocitais. Glasdegibas neturėjo klastogeninio arba aneugeninio poveikio atliekant bandymą su žiurkių mikrobranduoliais.

Kancerogeniškumo tyrimų su glasdegibu neatlikta.

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų su žiurkėmis poveikio patinų reprodukcijos sistemai radiniai apėmė nepageidaujamus pokyčius sėklidėms, nustatytus skiriant  $\geq 50 \text{ mg/kg}$  glasdegibio per parą; tai buvo nuo minimalaus iki sunkaus laipsnio hipospermatogenezė, kuriai būdingas dalinis arba visiškas spermatogonijų, spermatocitų ir spermatidžių nebuvimas bei sėklidžių degeneracija.

Hipospermatogenezė neatsistatė, o sėklidžių degeneracija atsistatė. Nustatyta, kad žiurkių patinams stebėtas nepageidaujamas poveikis sėklidėms pasireiškia skiriant  $50 \text{ mg/kg}$  per parą dozes ir esant

sisteminei ekspozicijai, kuri būtų maždaug 8 kartus didesnė nei susidaranti žmonėms, vartojantiems 100 mg vieną kartą per parą dozę (pagal atitinkamoms gyvūnų rūšims nustatyta nesusirišusios medžiagos AUC). Pastebimo nepageidaujamo poveikio neturinčios koncentracijos (angl. NOAEL) (10 mg/kg per parą) saugumo riba yra 0,6; t. y. žemesnė nei kliniškai svarbu.

Toksinio poveikio embrioetaliniams vystymuisi tyrimais, atliktais su žiurkėmis ir triušiais, nustatytas stiprus toksinis glasdegibio poveikis apvaisintiems kiaušinėliams, kurį rodė visiška vaisių rezorbcija ir (arba) išsimetimas bei teratogeninis poveikis esant mažesniems dozės lygiams. Teratogeninis poveikis apėmė kaukolės ir veido formavimosi ydas; ydingą galūnių, letenų / pirštų, liemens ir uodegos susiformavimą; smegenų dilataciją; ydingą akių susiformavimą arba padėti; deformuotą galvą; mažą liežuvį; gomurio, dantų ir vidaus organų neuvimą; diafragmos išvaržą; edemą; bendrą arterinį kamieną; širdies defektus; plaučio neuvimą; trachėjos neuvimą; šonkaulių bei stuburo anomalijas ir ydingą galūnių griauciu susiformavimą arba darinių neuvimą (stebimą ilguosiucose kauluose). Sunkių formavimosi ydų nustatyta, kai vaikingos patelės sisteminė ekspozicija buvo mažesnė už susidarančią žmogui, vartojančiam rekomenduojamą 100 mg vieną kartą per parą dozę.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

#### Tabletės šerdis

Karboksimetilkrakmolo natrio druska  
Mikrokristalinė celiuliozė (E460(i))  
Bevandenis kalcio-vandenilio fosfatas (E341ii)  
Magnio stearatas (E470b)

#### Plėvelė

Laktozė monohidratas  
Hipromeliozė (E464)  
Titano dioksidas (E171)  
Makrogolis (E1521)  
Triacetinas (E1518)  
Geltonasis geležies oksidas (E172)  
Raudonasis geležies oksidas (E172) (tik 100 mg tabletės)

### 6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

### 6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### 6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminio folija sandariai uždengta PVC (polivinilchlorido) lizdinė plokštelė, kurioje yra 10 plėvele dengtų tablečių, arba didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su polipropileniniu uždoriu, kuriame 30 arba 60 plėvele dengtų tablečių.

#### Daurismo 25 mg plėvele dengtos tabletės

Vienoje dėžutėje yra 60 plėvele dengtų tablečių 6 lizdinėse plokštelėse.

Vienoje dėžutėje yra 60 plėvele dengtų tablečių DTPE buteliuke.

Daurismo 100 mg plėvele dengtos tabletės

Vienoje dėžutėje yra 30 plėvele dengtų tablečių 3 lizdinėse plokštelėse.  
Vienoje dėžutėje yra 30 plėvele dengtų tablečių DTPE buteliuke.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

**6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**7. REGISTRUOTOJAS**

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

**8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

Daurismo 25 mg plėvele dengtos tabletės  
EU/1/20/1451/001  
EU/1/20/1451/002

Daurismo 100 mg plėvele dengtos tabletės  
EU/1/20/1451/003  
EU/1/20/1451/004

**9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data: 2020 m. birželio 26 d.

**10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informaciją apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<https://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI  
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR  
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI  
UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJU IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Mooswaldallee 1  
79108 Freiburg Im Breisgau  
Vokietija

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytais Sajungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmajį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti dideli naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje Daurismo yra tiekiamas į rinką, visi pacientai vyrai per vaisto skiriančius gydytojus gautų Paciento Ispėjimo kortelę. Paciento Ispėjimo kortelėje turi būti nurodyti žemiau išvardinti svarbiausi elementai:

- Glasdegibo gali būti spermoje, tai gali sukelti reprodukcinį ir vystymosi toksiškumą;
- Turi būti naudojama efektyvi kontracepcija (prezervatyvas, jeigu galima įsigyti, su spermicidu), net jeigu atlikta vazektomija ir ne trumpiau kaip 30 dienų po paskutinės dozės vartojimo, siekiant išvengti galimo poveikio partnerei per vyru pacientų spermą.
- Svarba kuo greičiau informuoti sveikatos priežiūros specialistą apie įtariamą pacientės arba paciento vyro partnerės nėštumą.
- Priminimas apie tai, kad vartojant Daurismo ir 30 dienų po paskutinės dozės vartojimo, vyrai negali būti spermų donorais.
- Rekomendacija vyrams prieš pradedant gydymą glasdegibu kreiptis patarimo apie efektyvius vaisingumo išsaugojimo priemones.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONINĖ DĖŽUTĖ – 25 MG TABLETĖS**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Daurismo 25 mg plėvele dengtos tabletės  
glasdegibas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-U) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra glasdegibo maleato, atitinkančio 25 mg glasdegibo.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SARAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės (daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje).

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

60 plėvele dengtų tablečių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

#### **10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/20/1451/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Daurismo 25 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS****BUTELIUKŲ ETIKETĖS – 25 MG TABLETĖS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Daurismo 25 mg plėvele dengtos tabletės  
glasdegibas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-U) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra glasdegibo maleato, atitinkančio 25 mg glasdegibo.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SARAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės (daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje).

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

60 plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĀLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/20/1451/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Daurismo 25 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS – 25 MG TABLETĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Daurismo 25 mg tabletės  
glasdegibas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Pfizer Europe MA EEIG (registrtruotojo logotipas)

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONINĖ DĖŽUTĖ – 100 MG TABLETĖS**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Daurismo 100 mg plėvele dengtos tabletės  
glasdegibas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-U) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra glasdegibo maleato, atitinkančio 100 mg glasdegibo.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SARAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės (daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje).

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 plėvele dengtų tablečių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

#### **10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/20/1451/004

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Daurismo 100 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS****BUTELIUKO ETIKETĖ – 100 MG TABLETĖS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Daurismo 100 mg plėvele dengtos tabletės  
glasdegibas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-U) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra glasdegibo maleato, atitinkančio 100 mg glasdegibo.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SARAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės (daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje).

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/20/1451/003

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Daurismo 100 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS – 100 MG TABLETĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Daurismo 100 mg tabletės  
glasdegibas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Pfizer Europe MA EEIG (registrtruotojo logotipas)

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija pacientui**

### **Daurismo 25 mg plėvele dengtos tabletės Daurismo 100 mg plėvele dengtos tabletės glasdegibas**

**Atidžiai perskaitykite visą ši lapelį, prieš pradēdami vartoti vaistą, nes Jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Daurismo ir kam jis vartojaamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Daurismo
3. Kaip vartoti Daurismo
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Daurismo
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Daurismo ir kam jis vartojaamas**

Daurismo – tai vaistas nuo vėžio, kuriame yra veikliosios medžiagos glasdegibio.

Daurismo kartu su kitu vaistu nuo vėžio citarabinu skirtas suaugusiesiems, sergantiems naujai diagnozuotu kraujo vėžiu, vadinamu ūmine mieloidine leukemija (ŪML), gydyti.

#### **Kaip veikia Daurismo**

Sergant ŪML, vėžinės ląstelės, vadinamos kamieninėmis ląstelėmis, nuolat gamina naujas leukemines vėžio ląsteles. Daurismo veikia blokuodamas pagrindinį šių kamieninių ląstelių procesą, vadinamą *Hedgehog (Hh)* signalizavimo kanalu. Taip sumažėja jų geba gaminti naujas vėžines ląsteles. Daurismo blokavus Hh kanalą, vėžinės ląstelės taip pat gali tapti jautresnės vaistui nuo vėžio citarabinui, skirtam ŪML gydyti. Vartojant Daurismo kartu su vaistu citarabinu gali pailgėti laikas, kurį pacientas gali išgyventi, nes sulėtėja vėžio augimas ir galbūt padidėja vėžinių ląstelių žutis.

Jeigu turite klausimų, kaip Daurismo veikia arba kodėl šio vaisto skyrė Jums, klauskite gydytojo.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant Daurismo**

##### **Daurismo vartoti draudžiama**

- jeigu yra alergija glasdegibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (žr. 6 skyrių „Pakuotės turinys ir kita informacija“).

##### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradēdami vartoti Daurismo

- jeigu Jūs galite arba Jūsų partnerė gali pastoti (žr. 2 skyrių „Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas“);
- jeigu esate kada nors patyrę QT intervalo pailgėjimą (tai elektrinio širdies aktyvumo pokytis, galintis sukelti pavojingus širdies ritmo sutrikimus) arba žinote, kad Jums kyla tokio sutrikimo grėsmė;

- jeigu vartojate kitų vaistų, kurie, kaip Jums sakyta, gali pailginti QT intervalą (žr. 2 skyrių „Kiti vaistai ir Daurismo“);
- jeigu krauso tyrimai rodo, kad sutriko elektrolitų (pvz., kalcio, magnio, kalio) pusiausvyra Jūsų organizme;
- jeigu sergate inkstų ligomis;
- jeigu esate patyrę raumenų mėšlungi (spazmus) arba silpnumą.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu vartojant šio vaisto

- skauda raumenis arba vargina nepaaiškinamas raumenų mėšlungis arba silpnumas gydymo Daurismo laikotarpiu. Galbūt gydytojui reikės pakeisti Jūsų vartojamą dozę arba laikinai ar visam laikui nutraukti gydymą.

Prieš gydymą ir jo metu gali prieikti atlikti krauso tyrimus, kad būtų ištirtas elektrolitų kiekis, krauso lastelių kiekis, kreatinino kinazės kiekis, inkstų bei kepenų veikla, taip pat elektrokardiogramas.

### **Vaikams ir paaugliams**

Daurismo neskirtas vartoti jaunesniems kaip 18 metų amžiaus pacientams.

### **Kiti vaistai ir Daurismo**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, net jeigu tie vaistai nereceptiniai arba vaistažolių preparatai. To reikia, nes Daurismo gali keisti tam tikrų vaistų veikimo pobūdį. Be to, kai kurie kiti vaistai gali keisti Daurismo veikimo pobūdį.

Daurismo šalutinio poveikio riziką ypač gali didinti šie vaistai:

- bocepreviras – vaistas, skirtas hepatitui C gydyti;
- kobicistatas, ritonaviras, telapreviras – vaistai, skirti ŽIV infekcijai gydyti;
- itrakonazolas, ketokonazolas, vorikonazolas, pozakonazolas – vaistai, skirti grybelinėms infekcijoms gydyti;
- troleandomicinas – vaistas, skirtas bakterinėms infekcijoms gydyti;
- konivaptanas – vaistas, skirtas vandens ir druskų pusiausvyros sutrikimams reguliuoti;
- amiodaronas, dizopiramidas, dofetilidas, ibutilidas, sotalolis, chinidinas – vaistai, skirti širdies sutrikimams gydyti;
- droperidolis, haloperidolis, pimozidas – vaistai, skirti psichikos ligoms gydyti;
- moksifloksacinas – vaistas, skirtas tam tikro tipo bakterinėms infekcijoms gydyti;
- metadonas – vaistas, skirtas skausmui bei priklausomybei nuo opioidų gydyti.

Daurismo veiksmingumą gali sumažinti šie vaistai:

- karbamazepinas, fenitoinas – vaistai, skirti priepuoliams arba traukuliams gydyti;
- rifampicinas – vaistas, skirtas tuberkuliozei (TB) gydyti;
- paprastoji jonažolė (*Hypericum perforatum*) – vaistažolių preparatas, skirtas lengvai depresijai ir nerimui gydyti;
- enzalutamidas – vaistas, skirtas priešinės liaukos (prostatos) vėžiui gydyti;
- mitotanas – vaistas, skirtas antinksčių vėžiui gydyti;
- bozentanas – vaistas, skirtas gydyti didelį krauso spaudimą;
- efavirenzas, etravirinas – vaistai, skirti ŽIV infekcijai gydyti;
- modafinilis – vaistas, vartojamas miego sutrikimams gydyti;
- naftilinas – vaistas, skirtas tam tikrų rūsių bakterinėms infekcijoms gydyti;
- digoksinas – vaistas, skirtas širdies sutrikimams gydyti.

### **Daurismo vartojimas su maistu ir gėrimais**

Negerkite greipfrutų sulčių ir nevalgykite greipfrutų gydymosi Daurismo metu, nes tai gali pakeisti Daurismo koncentraciją Jūsų organizme.

## **Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas**

### Nėštumas

Draudžiama pastoti Daurismo vartojimo metu ir draudžiama vartoti ši vaistą, jeigu esate nėščia. Daurismo gali sukelti sunkių apsigimimų kūdikiams arba negimusio kūdikio mirtį.

Gydytojas suteiks Jums daugiau informacijos apie Daurismo poveikį negimusiam kūdikiui ir prieš Jums pradedant vartoti ši vaistą Jums atliks nėštumo testą.

Turite nedelsdami pasakyti gydytojui, jeigu Jūs pastojote arba Jūsų partnerė pastojo, arba įtariate, kad galbūt pastojote, gydymo laikotarpiu arba per 30 dienų po paskutinės Daurismo dozės. Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama ši vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

### Moterų ir vyrių kontracepcija

#### Moterys

Turite visada naudoti veiksmingą nėštumo kontrolės (kontracepcijos) metodą vartodamos Daurismo ir bent 30 dienų po paskutinės Daurismo dozės. Pasitarkite su gydytoju, koks nėštumo kontrolės metodas tinkta Jums ir Jūsų partneriui.

#### Vyrai

Jeigu esate Daurismo vartojantis vyras, vaisto vartojimo laikotarpiu ir bent 30 dienų po paskutinės Daurismo dozės turite visada naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą, išskaitant prezervatyvus (su spermicidais, jeigu yra), net jeigu Jums atlikta vazektomija.

Jums negalima būti spermos donoru jokiu metu vartojant Daurismo ir bent 30 dienų po paskutinės dozės.

Ši informacija apibendrinta Jūsų paciento kortelėje, kurią gydytojas turėtų pateikti išrašydamas vaistą.

### Žindymas

Nežindykite Daurismo vartojimo metu ir vieną savaitę po paskutinės Daurismo dozės. Nežinoma, ar Daurismo išsiskiria į motinos pieną ir kenkia kūdikiui.

### Vaisingumas

Daurismo gali neigiamai veikti vyru ir moterų vaisingumą. Pasitarkite su gydytoju apie vaisingumo išsaugojimą prieš pradēdami vartoti Daurismo.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Jeigu vartodami Daurismo jaučiatės pavargę, vargina raumenų mėslungis, skausmas arba pykinimas (blogavimas), būkite ypač atsargūs vairuodami ir valdydami mechanizmus.

### **Daurismo sudėtyje yra natrio**

Daurismo tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (mažiau kaip 23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

### **Daurismo sudėtyje yra laktozės**

Šio vaisto sudėtyje yra laktozės (randamos šviežio arba fermentuoto pieno produktuose).

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandeniu, kreipkitės į jį prieš pradēdami vartoti ši vaistą.

## **3. Kaip vartoti Daurismo**

Vartokite Daurismo vieną kartą per parą maždaug tuo pačiu metu. Visada vartokite ši vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra viena 100 mg tabletė, vartojama per burną vieną kartą per parą su maistu arba be jo.

Gydytojas gali sumažinti dozę, laikinai sustabdyti gydymą arba jį visai nutraukti. Jeigu:

- vartojant Daurismo pasireiškia tam tikras šalutinis poveikis (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“);
- gaunami nuo normos nukrypę kraujo tyrimų rezultatai (žr. 2 skyrių „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“);
- vartojate vaistus, galinčius keisti Daurismo poveikį (žr. 2 skyrių „Kiti vaistai ir Daurismo“).

#### **Jeigu suvartoje Daurismo nemate**

Jeigu po Daurismo dozės suvartojo vėmėte, papildomos dozės nevartokite, tiesiog išgerkite kitą dozę įprastu laiku.

#### **Ką daryti pavartoju per didelę Daurismo dozę?**

Jeigu netyciai suvartojoje per daug tablečių, nedelsdami pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Jums gali prieikti skubios medicininės pagalbos.

#### **Pamiršus pavartoti Daurismo**

Jeigu pamiršote suvartoti tabletę, išgerkite ją iškart, kai prisiminete, išskyrus atvejus, kai po pagal grafiką numatyto dozės vartojimo laiko praėjo daugiau kaip 10 valandų. Tada pamirštą dozę praleiskite. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

#### **Nustojus vartoti Daurismo**

Nenustokite vartoti Daurismo, kol nenurodys gydytojas.

Svarbu Daurismo vartoti kasdien tiek laiko, kiek skyrė gydytojas. Jeigu negalite vartoti vaisto taip, kaip skyrė gydytojas, arba manote, kad Jums jo daugiau nereikia, nedelsdami pakalbékite su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

#### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Daurismo gali sukelti sunkių apsigimimų. Nuo šio vaisto taip pat gali mirti negimės arba ką tik gimės kūdikis. Draudžiama pastoti vartojant šio vaisto (žr. 2 skyrių „Kas žinotina prieš vartojant Daurismo“).

Kitas Daurismo, vartojamo kartu su citarabinu, šalutinis poveikis:

##### Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- sumažėjės kraujo gebėjimas pernešti deguonį (maža hemoglobino koncentracija),
- kraujo netekimas (kraujavimas),
- aukštesnė nei įprastai kūno temperatūra (karščiavimas),
- noras vėmti (pykinimas),
- apetito praradimas (anoreksija),
- raumenų skausmas (mialgija),
- nuovargio pojūtis (nuovargis),
- kraujo plokštelių (trombocitų) skaičiaus kraujyje sumažėjimas (trombocitopenija),
- skystos arba vandeningo išmatos (viduriavimas),
- infekcija plaučiuose, dėl kurios tampa sunku kvėpuoti (plaučių uždegimas),
- skonio pojūčio pakitimai,
- rankų ir kojų tinimas,
- darosi sunku tuštintis (vidurių užkietėjimas),

- pilvo skausmas,
- išbėrimas,
- dusulys (dispnėja),
- vėmimas,
- kūno masės kritimas,
- baltųjų krauso kūnelių skaičiaus sumažėjimas (leukopenija),
- tam tikros rūšies baltųjų krauso kūnelių (neutrofilų) skaičiaus sumažėjimas (neutropenija),
- sąnarių skausmas,
- plaukų slinkimas (alopecija).

#### Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- širdies elektrinio aktyvumo pokyčiai (elektrokardiogramoje),
- per greitas, per stiprus arba pertraukiamas širdies plakimas (širdies permušimai),
- krauso infekcija,
- deginimo pojūtis šlapinantį ir dažnas bei skubus poreikis šlapintis (gali būti šlapimo takų infekcijos simptomai),
- burnos dirginimas.

#### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, išskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

#### **5. Kaip laikyti Daurismo**

Ši vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės, lizdinės plokštelės po „EXP“ ir buteliuko po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Jeigu pakuočė pažeista arba matosi apgadinimo požymių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

#### **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

##### **Daurismo sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra glasdegibas.  
Daurismo 25 mg plėvele dengtos tabletės: kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra glasdegibio maleato, atitinkančio 25 mg glasdegibio.  
Daurismo 100 mg plėvele dengtos tabletės: kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra glasdegibio maleato, atitinkančio 100 mg glasdegibio.
- Pagalbinės medžiagos:  
Tabletės šerdis: karboksimetilkrakmolo natrio druska, mikrokristalinė celiuliozė, bevandenis kalcio-vandenilio fosfatas ir magnio stearatas. Žr. 2 skyrių „Daurismo sudėtyje yra natrio“. Plėvelė: laktozė monohidratas, hipromeliozė, titano dioksidas, makrogolis, triacetinas, geltonasis geležies oksidas ir raudonasis geležies oksidas (tik 100 mg tabletėse). Žr. 2 skyrių „Daurismo sudėtyje yra laktozės“.

## **Daurismo išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

### **Daurismo 25 mg plėvele dengtos tabletės**

- Apvalios, geltonos plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „Pfizer“, o kitoje pusėje – „GLS 25“.
- Tiekiamas lizdinėse plokšteliėse po 10 tablečių. Kiekvienoje pakuotėje yra 60 tablečių, supakuotų 6 lizdinėse plokšteliėse arba viename plastikiniame buteliuke.

### **Daurismo 100 mg plėvele dengtos tabletės**

- Apvalios, šviesiai oranžinės plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „Pfizer“, o kitoje pusėje – „GLS 100“.
- Tiekiamas lizdinėse plokšteliėse po 10 tablečių. Kiekvienoje pakuotėje yra 30 tablečių, supakuotų 3 lizdinėse plokšteliėse arba viename plastikiniame buteliuke.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **Registruotojas**

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

## **Gamintojas**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Mooswaldallee 1  
79108 Freiburg Im Breisgau  
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

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

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

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

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filial  
Tel.: +372 666 7500

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

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

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel. +356 21344610

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

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

**Ísland**  
Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

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

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

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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM m. {mėnesio} mėn.**

#### **Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

**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