1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Daurismo® 25 mg Filmtabletten
Daurismo® 100 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Daurismo 25 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Glasdegibmaleat, entsprechend 25 mg Glasdegib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 1,3 mg Lactose-Monohydrat.

Daurismo 100 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Glasdegibmaleat, entsprechend 100 mg Glasdegib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 5 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten (Tabletten).

Daurismo 25 mg Filmtabletten

Runde, gelbe Filmtablette mit einem Durchmesser von 7 mm und der Prägung „Pfizer“ auf einer und „GLS 25“ auf der anderen Seite.

Daurismo 100 mg Filmtabletten

Runde, blassorangefarbene Filmtablette mit einem Durchmesser von 11 mm und der Prägung „Pfizer“ auf der einen und „GLS 100“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Daurismo wird angewendet in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin (LDAC, *low-dose cytarabine*) für die Behandlung von neu diagnostizierter *de novo* oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) bei erwachsenen Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Daurismo sollte nur von einem Arzt oder unter der Aufsicht eines Arztes verordnet werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln für die Behandlung von Krebserkrankungen Erfahrung hat.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg Glasdegib einmal täglich in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin (siehe Abschnitt 5.1). Die Behandlung mit Glasdegib sollte fortgesetzt werden, solange der Patient einen klinischen Nutzen von der Behandlung hat.

Verspätete Einnahme oder Auslassen einer Glasdegib-Dosis
Falls eine Dosis erbrochen wird, sollte keine weitere Dosis als Ersatz gegeben werden. Stattdessen sollte bis zur nächsten geplanten Einnahme abgewartet werden. Wenn eine Dosis ausgelassen oder nicht zur üblichen Zeit eingenommen wird, sollte die Einnahme erfolgen, sobald der Patient daran denkt, es sei denn, es sind mehr als 10 Stunden seit der letzten geplanten Einnahme vergangen. In diesem Fall sollte die ausgelassene Dosis nicht mehr eingenommen werden. Es sollten keine 2 Dosen gleichzeitig eingenommen werden, um eine ausgelassene Dosis zu ersetzen.

Dosisanpassungen
Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit können Dosisanpassungen erforderlich sein. Falls eine Dosisanpassung erforderlich ist, sollte die Glasdegib-Dosis auf 50 mg einmal täglich oral verringert werden.

Hinweise zur Dosisanpassung und zum Umgang mit bestimmten Nebenwirkungen finden sich in Tabelle 1, 2, 3 und 4.

Eine Anpassung der Anfangsdosis aufgrund des Alters, der ethnischen Zugehörigkeit, des Geschlechts oder Körpergewichts des jeweiligen Patienten ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Beurteilung von Laborwerten und QT-Veränderungen vor Beginn der Behandlung
Vor Beginn der Behandlung und mindestens einmal wöchentlich während des ersten Monats sind Blutbild, Elektrolyte, Nieren- und Leberfunktion zu untersuchen (siehe Abschnitt 4.4). Die Kreatinkinasewerte (CK) im Serum sind vor Beginn der Behandlung und anschließend je nach klinischer Indikation zu untersuchen (z. B. bei Meldung von muskulären Anzeichen und Symptomen, siehe Abschnitt 4.4). Elektrokardiogramme (EKG) sind vor Beginn der Behandlung, etwa eine Woche nach Beginn der Behandlung und

anschließend in den folgenden zwei Monaten einmal monatlich aufzuzeichnen und auf Verlängerungen des frequenzkorrigierten QT-Intervalls (QTc, *QT corrected for heart rate*) zu untersuchen (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 1. Dosisanpassung und Behandlung bei Nebenwirkungen – verlängertes QT-Intervall (Verlängerung des frequenzkorrigierten QT-Intervalls in mindestens 2 separaten Elektrokardiogrammen [EKG])

Nebenwirkung: EKG QT verlängert	Dosisanpassung und Behandlungsempfehlungen
Frequenzkorrigiertes QT-Intervall 480 ms bis 500 ms	Untersuchung der Elektrolytwerte mit Substitution bei entsprechender klinischer Indikation Prüfen und Anpassen von Begleitmedikation mit bekannter QT-verlängernder Wirkung (siehe Abschnitt 4.5) Mindestens einmal wöchentliche EKG-Überwachung für 2 Wochen nach Normalisierung der QT-Verlängerung auf höchstens 480 ms.
Frequenzkorrigiertes QT-Intervall länger als 500 ms	Untersuchung der Elektrolytwerte mit Substitution bei entsprechender klinischer Indikation Prüfen und Anpassen von Begleitmedikation mit bekannter QT-verlängernder Wirkung (siehe Abschnitt 4.5) Aussetzen der Behandlung mit Daurismo Wiederaufnahme der Behandlung mit Daurismo mit niedrigerer Dosis (50 mg einmal täglich), sobald sich das frequenzkorrigierte QT auf Werte im Bereich einer Abweichung von 30 ms gegenüber dem Ausgangswert oder bei höchstens 480 ms normalisiert hat. Mindestens einmal wöchentliche EKG-Überwachung für 2 Wochen nach Normalisierung der QT-Verlängerung Mögliche erneute Dosiserhöhung von Daurismo auf 100 mg pro Tag, falls eine andere Ursache der QT-Verlängerung gefunden wird
Frequenzkorrigierte QT-Verlängerung und lebensbedrohliche Arrhythmie	Endgültiges Absetzen von Daurismo

Tabelle 2. Dosisanpassung und Behandlung bei CK-Erhöhungen und unerwünschten Ereignissen der Muskeln

Nebenwirkung: Schweregrad der CK-Erhöhung	Dosisanpassung und Behandlungsempfehlungen
Grad 1 [CK-Erhöhung > ULN bis 2,5 x ULN]	Fortsetzung der Behandlung mit Daurismo in derselben Dosierung und wöchentliche Überwachung der CK-Werte bis zur Normalisierung auf den Ausgangswert, danach einmal monatlich, Überwachung von Muskelsymptomen auf Veränderungen bis zur Normalisierung auf den Ausgangswert Regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion (Serumkreatinin) und Sicherstellung einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr
Grad 2 **ohne** Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Serumkreatinin ≤ ULN) [CK-Erhöhung > 2,5 x ULN bis 5 x ULN]	Aussetzen von Daurismo und wöchentliche Überwachung der CK-Werte bis zur Normalisierung auf den Ausgangswert Überwachung von Muskelsymptomen bis zur Normalisierung auf den Ausgangswert, bei Normalisierung Wiederaufnahme der Behandlung mit Daurismo mit derselben Dosisstufe und anschließende monatliche Messung der CK-Werte. Regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion (Serumkreatinin) und Sicherstellung einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr Bei Wiederauftreten von Symptomen Daurismo bis zur Normalisierung auf den Ausgangswert aussetzen, Wiederaufnahme der Behandlung mit 50 mg Daurismo pro Tag und Einhaltung derselben Empfehlungen für die Überwachung. Falls Symptome anhalten, ist ein endgültiges Absetzen von Daurismo in Betracht zu ziehen.
Grad 3 oder 4 **ohne** Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Serumkreatinin ≤ ULN) [Grad 3 (CK-Erhöhung > 5 x ULN bis 10 x ULN)] [Grad 4 (CK-Erhöhung > 10 x ULN)]	Aussetzen von Daurismo und wöchentliche Überwachung der CK-Werte bis zur Normalisierung auf den Ausgangswert, Überwachung von Muskelsymptomen auf Veränderungen bis zur Normalisierung auf den Ausgangswert Regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion (Serumkreatinin) und Sicherstellung einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr Bei **unbeeinträchtigter** Nierenfunktion und Normalisierung der CK-Werte auf den Ausgangswert kann eine Wiederaufnahme der Behandlung mit 50 mg Daurismo pro Tag in Betracht gezogen werden. Die CK-Werte sollten nach der Wiederaufnahme der Behandlung mit Daurismo 2 Monate lang wöchentlich und anschließend monatlich gemessen werden.
Grad 2, 3 oder 4 **mit** Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Serumkreatinin > ULN gemäß CTCAE 4.0)	Bei **beeinträchtigter** Nierenfunktion ist Daurismo auszusetzen, auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten und der Patient auf andere, sekundäre Ursachen der Nierenfunktionsstörung zu untersuchen. Wöchentliche Überwachung von CK-Werten und Kreatininwerten im Serum bis zur Normalisierung auf den Ausgangswert Überwachung von Muskelsymptomen auf Veränderungen bis zur Normalisierung auf den Ausgangswert Falls CK-Werte und Kreatininwerte im Serum auf den Ausgangswert zurückgehen, kann eine Wiederaufnahme der Behandlung mit 50 mg Daurismo pro Tag in Betracht gezogen werden. Die CK-Werte sind 2 Monate

Nebenwirkung: Schweregrad der CK-Erhöhung	Dosisanpassung und Behandlungsempfehlungen
	lang wöchentlich und anschließend monatlich zu überwachen. Andernfalls ist die Behandlung endgültig abzubrechen.

Abkürzungen: CK = Creatine Kinase (Kreatinkinase); Cr = Creatinine (Kreatinin); ULN = Upper Limit of Normal (obere Normgrenze); CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen).

Tabelle 3. Dosisanpassung und Behandlung bei Nebenwirkungen – hämatologische Toxizität

Nebenwirkung: Hämatologische Toxizität	Dosisanpassung und Behandlungsempfehlungen
Thrombozyten < 10 x 10^9/l über einen Zeitraum von mehr als 42 Tagen ohne Erkrankung	Endgültiges Absetzen von Daurismo und niedrig dosiertem Cytarabin
Neutrophilenzahl < 0,5 x 10^9 /l über einen Zeitraum von mehr als 42 Tagen ohne Erkrankung	Endgültiges Absetzen von Daurismo und niedrig dosiertem Cytarabin

Tabelle 4. Dosisanpassung und Behandlung bei Nebenwirkungen – nicht-hämatologische Toxizität

Nebenwirkung: Nicht-hämatologische Toxizität	Dosisanpassung und Behandlungsempfehlungen Falls die Nebenwirkung auf niedrig dosiertes Cytarabin und nicht auf Daurismo zurückgeführt wird, kann die Dosis des niedrig dosierten Cytarabins angepasst und die Daurismo-Dosis beibehalten werden.
Grad 3*	Aussetzen der Behandlung mit Daurismo und/ oder niedrig dosiertem Cytarabin bis zur Verbesserung der Symptome auf Grad ≤ 1 oder Ausgangswert Wiederaufnahme der Behandlung mit Daurismo mit derselben Dosisstufe oder verringerter Dosis (50 mg) Wiederaufnahme der Behandlung mit niedrig dosiertem Cytarabin mit derselben Dosisstufe oder verringerter Dosis (15 mg oder 10 mg) Bei erneut auftretender Toxizität endgültiges Absetzen der Behandlung mit Daurismo und/ oder niedrig dosiertem Cytarabin†
Grad 4*	Aussetzen der Behandlung mit Daurismo bis zur Verbesserung der Symptome auf Grad ≤ 1 oder Ausgangswert Nach Erholung des Patienten, Wiederaufnahme der Behandlung mit Daurismo mit reduzierter Dosis (50 mg) oder endgültiges Absetzen im Ermessen des verordnenden Arztes

* Einstufung gemäß CTCAE 4.0: Grad 1 = leicht, Grad 2 = mittelschwer, Grad 3 = schwer, Grad 4 = lebensbedrohlich
† Bei einer Entscheidung für ein endgültiges Absetzen von niedrig dosiertem Cytarabin sollte auch Daurismo abgesetzt werden, es sei denn, der Patient hat einen klinischen Nutzen von der Behandlung und verträgt die Behandlung mit Daurismo gut.
Abkürzungen: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen)

Dosisanpassung bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßig stark wirksamen CYP3A4-Induktoren
Eine gleichzeitige Anwendung von Daurismo mit mäßig stark wirksamen CYP3A4-Induktoren sollte vermieden werden. Ist dies nicht möglich, sollte die Daurismo-Dosis je nach Verträglichkeit erhöht werden, siehe Tabelle 5. 7 Tage nach dem Absetzen des mäßig stark wirksamen CYP3A4-Induktors sollte die vor Beginn der Behandlung mit dem CYP3A4-Induktor verwendete Daurismo-Dosis wiederaufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Tabelle 5. Empfehlungen für die Dosisanpassung von Daurismo bei gleichzeitiger Anwendung von mäßig stark wirksamen CYP3A4-Induktoren

Aktuelle Dosis	Angepasste Dosis
100 mg einmal täglich oral	200 mg einmal täglich oral
50 mg einmal täglich oral	100 mg einmal täglich oral

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion
Bei Patienten mit leichter, mittlerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion
Bei Patienten mit leichter, mittlerer oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen. Es liegen keine Daten zu hämodialysepflichtigen Patienten vor (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten (Alter ≥ 65 Jahre)
Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Daurismo bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von < 18 Jahren) ist nicht erwiesen. Daurismo sollte bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden, da in der pädiatrischen Population kein signifikanter therapeutischer Nutzen zu erwarten ist, der über den Nutzen verfügbarer Therapien für diese Patientenpopulation hinausgehen würde (siehe Abschnitt 5.1)

Art der Anwendung

Daurismo ist oral einzunehmen. Die Filmtabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Patienten sollte empfohlen werden, die Tabletten jeden Tag etwa zur gleichen Uhrzeit einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Embryofetale Toxizität

Aufgrund des Wirkmechanismus und gemäß Erkenntnissen aus Toxizitätsstudien zur embryofetalen Entwicklung bei Tieren kann Daurismo bei Verabreichung an Schwangere zu embryofetalem Tod oder schweren Geburtsfehlern führen. Schwangere sollten hinsichtlich des möglichen Risikos für den Fetus aufgeklärt werden (siehe Abschnitt 4.6).

Daurismo sollte bei Schwangeren und gebärfähigen Frauen, die nicht verhüten, nicht angewendet werden. Vor der Einleitung der Behandlung mit Daurismo sollte der Schwangerschaftsstatus von Patientinnen im gebärfähigen Alter geprüft werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollte geraten werden, während der Behandlung mit Daurismo und mindestens 30 Tage lang nach der letzten Dosis stets wirksame Verhütungsmittel anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Männer
Glasdegib kann ins Sperma übergehen. Männliche Patienten mit weiblichen Partnerinnen sollten auf das mögliche Risiko einer Exposition über das Sperma hingewiesen werden. Solchen Patienten sollte geraten werden, während der Behandlung mit Daurismo und mindestens 30 Tage lang nach der letzten Dosis stets ein wirksames Verhütungsmittel anzuwenden, einschließlich eines Kondoms (mit Spermizid, falls verfügbar), selbst nach einer Vasektomie, um die Exposition einer schwangeren oder gebärfähigen Partnerin zu verhindern (siehe Abschnitt 4.6).

Wenn eine Patientin oder Partnerin eines männlichen Patienten während der Behandlung mit Daurismo oder innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis schwanger wird oder eine Schwangerschaft vermutet, muss sofort der behandelnde Arzt informiert werden (siehe Abschnitt 4.6).

Basierend auf den Erkenntnissen aus nicht-klinischen Sicherheitsstudien hat Glasdegib das Potential die Fortpflanzungsfunktion bei Männern zu beeinträchtigen. Männer sollten sich vor Beginn der Behandlung mit Daurismo hinsichtlich eines wirksamen Fertilitätserhalts beraten lassen (siehe Abschnitt 4.6).

Verlängerung des QT-Intervalls

In einer randomisierten Studie (Studie 1) an Patienten mit AML und Hochrisiko-MDS (myelodysplastischem Syndrom), die mit Daurismo und niedrig dosiertem Cytarabin im Vergleich zu niedrig dosiertem Cytarabin allein behandelt wurden, wurde bei 3,5 % der Patienten, die mit Daurismo mit niedrig dosiertem Cytarabin behandelt wurden, im EKG ein verlängertes QT des Grads 3/4 berichtet, im Vergleich zu 2,4 % der Patienten, die niedrig dosiertes Cytarabin allein erhielten.

Die Elektrolytwerte sollten vor Beginn der Behandlung mit Daurismo sowie im ersten Monat mindestens einmal wöchentlich und anschließend während der gesamten Dauer der Therapie einmal monatlich gemessen werden. Elektrolytstörungen sollten ausgeglichen werden.

Gleichzeitig eingenommene Arzneimittel sollten geprüft werden. Für Arzneimittel mit bekannter QT-verlängernder Wirkung und/ oder stark hemmender Wirkung auf CYP3A4 sollten andere Arzneimittel in Betracht gezogen werden.

Vor Beginn der Behandlung mit Daurismo, etwa eine Woche nach Beginn der Behandlung und anschließend in den folgenden zwei Monaten einmal monatlich sollten EKGs geschrieben und auf Verlängerungen des QTc-Intervalls untersucht werden. Bei Patienten mit angeborenem Long-QT-Syndrom, kongestiver Herzinsuffizienz, Elektrolytstörungen oder bei Patienten, die Arzneimittel mit bekannter QT-verlängernder Wirkung einnehmen, wird eine häufigere EKG-Überwachung empfohlen. Bei einem auffälligen Befund

sollte das EKG wiederholt werden. Auffälligkeiten sollten umgehend behandelt und Dosisanpassungen in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5)

Blutbild und Überwachung der Leberfunktion

Vor Beginn der Behandlung und mindestens einmal wöchentlich im ersten Monat sind Blutbild und Leberfunktion zu beurteilen. Anschließend sind Leberfunktion und Blutbild je nach klinischer Indikation zu überwachen, jedoch mindestens einmal im Monat. Bei Auftreten einer Leber- oder hämatologischen Toxizität kann eine Dosisanpassung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Muskelbezogene unerwünschte Ereignisse

In Studie 1 wurden bei 22,6 % der Patienten, die mit Daurismo mit niedrig dosiertem Cytarabin behandelt wurden, Muskelspasmen beobachtet, im Vergleich zu 4,8 % der Patienten, die niedrig dosiertes Cytarabin allein erhielten.

Alle Patienten, die eine Therapie mit Daurismo beginnen, müssen über das Risiko für muskelbezogene unerwünschte Ereignisse aufgeklärt und angewiesen werden, jegliche(n) Muskelschmerz, Muskelempfindlichkeit oder Muskelschwäche ungeklärter Ursache während der Behandlung mit Daurismo bzw. dann, wenn Symptome nach dem Absetzen der Behandlung weiter bestehen, umgehend zu melden.

Die CK-Werte im Serum sollten vor Beginn der Behandlung mit Daurismo und anschließend je nach klinischer Indikation untersucht werden (z. B. bei Meldung von muskulären Anzeichen und Symptomen). Die Behandlung stark erhöhter CK-Werte gemäß der aktuellen, vor Ort geltenden Standards in der klinischen Praxis und unter Befolgung entsprechender Behandlungsrichtlinien wird empfohlen. Die Empfehlungen zur Dosisanpassung und Behandlung sollten befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Patienten mit vorbestehender Einschränkung der Nierenfunktion oder Risikofaktoren für Nierenfunktionsstörungen sollten engmaschig überwacht werden. Die Nierenfunktion sollte vor Beginn der Therapie und im ersten Monat der Behandlung mit Daurismo mindestens einmal wöchentlich überwacht werden. Elektrolyte und Nierenfunktion sollten während der Dauer der Therapie einmal monatlich überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstige Bestandteile

Laktoseintoleranz
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natriumgehalt
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Glasdegib

In vitro ist CYP3A4 für den Großteil des Glasdegib-Abbaus verantwortlich und trägt zur Bildung anderer unwichtigerer oxidativer Metaboliten bei. CYP2C8 und UGT1A9 spielen eine untergeordnete Rolle bei der Verstoffwechselung von Glasdegib.

Wirkstoffe, welche die Plasmakonzentration von Glasdegib erhöhen können
CYP3A4-Inhibitoren
Ketoconazol, ein starker Inhibitor von CYP3A4, erhöhte in einer Dosis von 400 mg einmal täglich über 7 Tage die mittlere Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC_{inf}) einer Einzeldosis mit 200 mg Glasdegib peroral bei gesunden Teilnehmern um das ca. 2,4-fache und die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) um 40 %. Bei einer gleichzeitigen Anwendung mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Boceprevir, Cobicistat, Conivaptan, Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Telaprevir, Troleandomycin, Voriconazol, Ritonavir, Grapefruit oder Grapefruitsaft) ist Vorsicht geboten, da es zu einer erhöhten Plasmakonzentration von Glasdegib kommen kann. Wenn möglich, sollte ein anderes Begleitmedikament mit keiner oder minimaler CYP3A4-Inhibition gewählt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die den pH-Wert im Magen verändern
Eine gleichzeitige Verabreichung einer Einzeldosis 100 mg Glasdegib unter Nüchternbedingungen und mehrerer Dosen des Protonenpumpenhemmers (PPI) Rabeprazol führte zu keiner Veränderung der Plasmaexposition von Glasdegib (AUC_{inf}-Verhältnis: 100,6 %). Glasdegib darf gleichzeitig mit Magensäureblockern (einschließlich PPI, H_2-Rezeptor-Antagonisten und lokal wirkender Säurehemmer) verabreicht werden.

Wirkstoffe, welche die Plasmakonzentration von Glasdegib verringern können
CYP3A4-Induktoren
Rifampicin, ein starker Induktor von CYP3A4, verringerte in einer Dosis von 600 mg einmal täglich über 11 Tage die mittlere AUC_{inf} einer Einzeldosis mit 100 mg Glasdegib bei gesunden Teilnehmern um ca. 70 % und die C_{max} um 35 %. Eine gleichzeitige Verabreichung mit starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Enzalutamid, Mitotan, Phenytoin und Johanniskraut) sollte vermieden werden, da sich dadurch die Plasmakonzentration von Glasdegib wahrscheinlich verringern würde.

Simulationen mit physiologisch basierten pharmakokinetischen Modellen wiesen darauf hin, dass eine gleichzeitige Verabreichung von Efavirenz (einem mäßig stark wirksamen Induktor von CYP3A4) und Glasdegib zu einer Verringerung der AUC_{inf} von Glasdegib um 55 % und der C_{max} um 25 % führte. Eine gleichzeitige Anwendung mäßig starker CYP3A4-Induktoren (z. B. Bosentan, Efavirenz,

Etravirin, Modafinil, Nafcillin) sollte vermieden werden, da sie die Plasmakonzentrationen von Glasdegib ebenfalls verringern können (siehe Abschnitt 4.4). Kann die gleichzeitige Anwendung mäßig starker CYP3A4-Induktoren nicht vermieden werden, sollte die Daurismo-Dosis erhöht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Auswirkungen von Glasdegib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Pharmakodynamische Wechselwirkungen
Arzneimittel, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern
Glasdegib kann zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen. Die gleichzeitige Anwendung von Glasdegib mit anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern oder Torsade-de-pointes-Tachykardien induzieren (z. B. Amiodaron, Disopyramid, Dofetilid, Ibutilid, Sotalol, Chinidin, Droperidol, Haloperidol, Methadon, Moxifloxacin, Pimozid), sollte sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Arzneistofftransporter
In-vitro-Studien wiesen darauf hin, dass Glasdegib in klinisch relevanten Konzentrationen möglicherweise den über P-Glykoprotein (P-gp, Verdauungstrakt) und Breast Cancer Resistance Protein (BCRP, systemisch und Verdauungstrakt) vermittelten Arzneistofftransport hemmen kann. P-gp- oder BCRP-Substrate mit enger therapeutischer Breite (z. B. Digoxin) sollten somit bei einer Kombination mit Glasdegib mit Vorsicht angewendet werden.

In-vitro-Studien zur Transporterinhibition
In-vitro-Studien wiesen darauf hin, dass Glasdegib in klinisch relevanten Konzentrationen zu einer Hemmung von MATE1 und MATE2K führen kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/ Verhütung bei Männern und Frauen

Gebärfähigen Frauen, die Daurismo einnehmen, sollte geraten werden, eine Schwangerschaft zu vermeiden. Vor der Einleitung der Behandlung sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter der Schwangerschaftsstatus geprüft werden. Frauen, die während der Behandlung mit Daurismo schwanger werden, sollten über das mögliche Risiko für den Fetus aufgeklärt werden.

Aufgrund des Wirkmechanismus und gemäß Erkenntnissen aus Tierstudien zur embryofetalen Entwicklung kann Daurismo bei Verabreichung an Schwangere dem Fetus schaden. Frauen im gebärfähigen Alter, die dieses Arzneimittel erhalten, sollten während der Behandlung und mindestens 30 Tage lang nach der letzten Dosis Daurismo stets wirksame Verhütungsmittel anwenden. Wenn eine Patientin während der Behandlung oder innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis Daurismo schwanger wird oder eine Schwangerschaft vermutet, muss sie umgehend ihren Arzt benachrichtigen (siehe Abschnitt 4.4).

Männer
Glasdegib kann ins Sperma übergehen. Während der Behandlung und mindestens 30 Tage lang nach der letzten Dosis Daurismo sollten Männer kein Sperma spenden. Männliche Patienten mit weiblichen Partnerinnen sollten auf das mögliche Risiko einer Exposition über das Sperma hingewiesen werden. Solchen Patienten sollte geraten werden, während der Behandlung mit Daurismo und mindestens 30 Tage lang nach der letzten Dosis stets ein wirksames Verhütungsmittel anzuwenden, einschließlich eines Kondoms (mit Spermizid, falls verfügbar), selbst nach einer Vasektomie, um die Exposition einer schwangeren oder gebärfähigen Partnerin zu verhindern. Männliche Patienten müssen umgehend ihren Arzt informieren, wenn ihre Partnerin während der Behandlung oder in den 30 Tagen nach der letzten Dosis Daurismo schwanger wird (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Daurismo bei Schwangeren liegen keine Daten vor. Aufgrund des Wirkmechanismus und gemäß Erkenntnissen aus Toxizitätsstudien zur embryofetalen Entwicklung bei Tieren kann Glasdegib bei Verabreichung an Schwangere dem Fetus schaden (siehe Abschnitt 5.3). Daurismo sollte bei Schwangeren und gebärfähigen Frauen, die nicht verhüten, nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Es wurden keine Studien an Menschen zur Untersuchung der Auswirkungen von Glasdegib auf die Milchproduktion, den Übergang in die Muttermilch oder die Auswirkungen auf das gestillte Kind durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob Glasdegib und seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. In Anbetracht möglicher schwerwiegender Nebenwirkungen bei gestillten Kindern durch Glasdegib wird das Stillen während der Behandlung und mindestens eine Woche lang nach der letzten Dosis Daurismo nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.3).

Fertilität

Basierend auf den Erkenntnissen aus nicht-klinischen Sicherheitsstudien hat Glasdegib das Potential die Fortpflanzungsfunktion bei Männern zu beeinträchtigen. Männer sollten sich vor Beginn der Behandlung mit Daurismo hinsichtlich eines wirksamen Fertilitätserhalts beraten lassen. Aufgrund seines Wirkmechanismus kann Daurismo die weibliche Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Daurismo hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten mit Fatigue oder anderen Symptomen (z. B. Muskelkrämpfen, Schmerzen, Übelkeit) mit Auswirkungen auf die normale Reaktionsfähigkeit während der Einnahme von Daurismo sollten beim Führen eines Kraftfahrzeugs oder Bedienen von Maschinen Vorsicht walten lassen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Gesamtsicherheitsprofil von Daurismo basiert auf Daten aus klinischen Studien, einschließlich Studie 1 an 84 Patienten mit AML (n = 75) und Hochrisiko-MDS (n = 9). Die mediane Exposition gegenüber Daurismo im gesamten Datensatz betrug 75,5 Tage.

Die am häufigsten (≥ 20 %) gemeldeten Nebenwirkungen bei Patienten, die Daurismo erhielten, waren Anämie (45,2 %), Blutungen (45,2 %), febrile Neutropenie (35,7 %), Übelkeit (35,7 %), Appetit vermindert (33,3 %), Fatigue (30,9 %), Muskelspasmen (30,9 %), Thrombozytopenie (30,9 %), Pyrexie (29,7 %), Diarrhoe (28,5 %), Pneumonie (28,5 %), Dysgeusie (26,1 %), peripheres Ödem (26,1 %), Obstipation (25 %), Abdominalschmerz (25 %), Ausschlag (25 %), Dyspnoe (25 %), Erbrechen (21,4 %) und Gewichtsabnahme (20,2 %).

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen, die zu Dosisverringerungen bei Patienten führten, die Daurismo erhielten, waren Muskelspasmen (4,7 %), Fatigue (3,5 %), febrile Neutropenie (3,5 %), Anämie (2,3 %), Thrombozytopenie (2,3 %) und Elektrokardiogramm QT verlängert (2,3 %). Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen, die zu einem endgültigen Abbruch der Behandlung bei mit Daurismo behandelten Patienten führten, waren Pneumonie (5,9 %), febrile Neutropenie (3,5 %) und Übelkeit (2,3 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 6 zeigt die unter Daurismo berichteten Nebenwirkungen. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeitskategorie aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10) und häufig (≥ 1/100, < 1/10). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit jeglichen Grades angegeben.

Tabelle 6: In klinischen Studien gemeldete Nebenwirkungen (N = 84)

Systemorganklasse	Bevorzugte Bezeichnung	Alle Grade		
		Häufigkeit	Alle Grade (%)	Grad ≥ 3 (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie	Sehr häufig	28,5	23,8
	Sepsis	Häufig	5,9	5,9
	Infektion der Harnwege	Häufig	5,9	1,1
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie	Sehr häufig	45,2	41,6
	Febrile Neutropenie	Sehr häufig	35,7	35,7
	Thrombozytopenie	Sehr häufig	30,9	30,9
	Neutropenie	Sehr häufig	15,4	11,9
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetit vermindert	Sehr häufig	33,3	3,5
Erkrankungen des Nervensystems	Dysgeusie[a]	Sehr häufig	26,1	0
Herzerkrankungen	Elektrokardiogramm QT verlängert[b]	Häufig	8,3	3,5
	Vorhofflimmern	Häufig	7,1	2,3
Gefäßerkrankungen	Blutungen[c]	Sehr häufig	45,2	11,9
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Sehr häufig	25	7,1
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Sehr häufig	35,7	2,3
	Diarrhoe	Sehr häufig	28,5	4,7
	Obstipation	Sehr häufig	25	1,1
	Abdominalschmerz[d]	Sehr häufig	25	0
	Erbrechen	Sehr häufig	21,4	2,3
	Stomatitis	Häufig	4,7	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag[e]	Sehr häufig	25	2,3
	Alopezie	Sehr häufig	10,7	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelspasmen[f]	Sehr häufig	30,9	5,9
	Arthralgie	Sehr häufig	11,9	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue	Sehr häufig	30,9	14,2
	Gewichtsabnahme	Sehr häufig	20,2	2,3
	Pyrexie	Sehr häufig	29,7	2,3
	peripheres Ödem	Sehr häufig	26,1	0

Systemorganklasse	Bevorzugte Bezeichnung	Alle Grade		
		Häufigkeit	Alle Grade (%)	Grad ≥ 3 (%)
Untersuchungen	Thrombozytenzahl vermindert	Sehr häufig	16,6	16,6
	Leukozytenzahl vermindert	Sehr häufig	15,4	13
	Neutrophilenzahl vermindert	Sehr häufig	13	13

[a.] Dysgeusie umfasst die folgenden bevorzugten Bezeichnungen: Dysgeusie, Ageusie.
[b.] Elektrokardiogramm QT verlängert umfasst die folgenden bevorzugten Bezeichnungen: Elektrokardiogramm QT verlängert, Tachykardie ventrikulär.
[c.] Blutungen umfasst die folgenden bevorzugten Bezeichnungen: Petechien, Epistaxis, Kontusionsblutung, Hämatom, intrakranielle Blutung, Purpura, Rektalblutung, Analblutung, Ekchymose, gastrointestinale Blutungen, Zahnfleischbluten, Hämaturie, Blutung, Blutung Mund, Hirnblutung, Bindehautblutung, Augenkontusion, Augenblutung, Magenblutung, Hämatemesis, Hämoptysis, Hämorrhoidalblutung, Hämatom an der Implantatstelle, blauer Fleck an der Injektionsstelle, Retroperitonealhämatom, Subarachnoidalblutung, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, Trachealblutung, Harnröhrenblutung.
[d.] Abdominalschmerz umfasst die folgenden bevorzugten Bezeichnungen: Abdominalschmerz, Schmerzen Oberbauch, Schmerzen Unterbauch.
[e.] Ausschlag umfasst die folgenden bevorzugten Bezeichnungen: Erythem, Pruritus, Ausschlag, makulöser Ausschlag, Ausschlag makulo-papulös, Ausschlag mit Juckreiz.
[f.] Muskelspasmen umfasst die folgenden bevorzugten Bezeichnungen: Muskelkontraktionen unwillkürlich, Muskelspasmen, Muskelverspannung, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Myalgie.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Muskelspasmen
In Studie 1 wurden bei 22,6 % der Patienten im Arm mit Daurismo mit niedrig dosiertem Cytarabin Muskelspasmen (alle Grade) gemeldet, im Vergleich zu 4,8 % im Arm mit niedrig dosiertem Cytarabin allein. Muskelspasmen der Grade 3 und 4 wurden bei 4,7 % der Patienten im Arm mit Daurismo mit niedrig dosiertem Cytarabin im Vergleich zu keinem Patienten im Arm mit niedrig dosiertem Cytarabin allein berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot für Daurismo. Die Behandlung bei einer Überdosis Daurismo sollte symptomatisch unter EKG-Überwachung erfolgen.

Glasdegib wurde in klinischen Studien in einer Dosis bis 640 mg/Tag verabreicht. Gemeldete dosislimitierende Toxizitäten waren Übelkeit, Erbrechen, Dehydratation, Hypotonie, Fatigue, Schwindelgefühl, Hypoxie, Pleuraerguss und peripheres Ödem.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XJ03

Wirkmechanismus

Glasdegib hemmt den Hedgehog (Hh)-Signalweg durch Bindung an *Smoothened* (SMO), ein Transmembranprotein. Dies führt zu einer Verringerung der Aktivität des GLI-Transkriptionsfaktors (Glioma-Associated Oncogene) und nachgeschalteter Signalwege. Der Hh-Signalweg sorgt für die Aufrechterhaltung einer Population von Leukämiestammzellen. Durch die Bindung von Glasdegib

an SMO und Hemmung seiner Aktivität wird die GLI1-Konzentration in AML-Zellen und das Leukämie-verursachende Potenzial von AML-Zellen verringert. Der Hh-Signalweg ist außerdem an der Entwicklung einer Resistenz gegenüber einer Chemotherapie und zielgerichteten Therapie beteiligt. In einem präklinischen AML-Modell hemmte Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin das Tumorwachstum stärker als Glasdegib oder niedrig dosiertes Cytarabin allein. Der Wirkmechanismus der Kombinationstherapie ist jedoch noch nicht vollständig erforscht.

Herz-Elektrophysiologie

Eine Verlängerung des herzfrequenzkontrollierten QT-Intervalls (QTc-Intervalls) wurde bei Patienten beobachtet, die eine supratherapeutische Dosis Daurismo von > 270 mg erhielten. Die Auswirkungen einer Behandlung mit Glasdegib auf das frequenzkorrigierte QT-Intervall wurden in einer randomisierten, doppelblinden 4-armigen-Crossover-Studie mit einer Einzeldosis und Kontrolle durch Placebo und unverblindetes Moxifloxacin an 36 gesunden Teilnehmern untersucht. Bei therapeutischen Plasmakonzentrationen (die mit einer 150-mg-Einzeldosis erreicht werden) betrug die größte Placebo- und Baseline-korrigierte Veränderung des frequenzkorrigierten QT-Intervalls 8,03 ms (90 %-KI: 5,85; 10,22 ms). Bei etwa der doppelten therapeutischen Konzentration (d. h. supratherapeutisch, erreicht mit einer 300-mg-Einzeldosis) lag die QTc-Veränderung bei 13,43 ms (95 %-KI: 11,25; 15,61 ms). Moxifloxacin (400 mg), das als Positivkontrolle verwendet wurde, führte zu einer mittleren QTc-Veränderung gegenüber Baseline von 13,87 ms. Keiner der Teilnehmer erreichte das kategorische Kriterium eines absoluten frequenzkorrigierten QT-Intervalls von ≥ 480 ms oder eine Verlängerung des frequenzkorrigierten QT-Intervalls gegenüber Baseline um ≥ 30 ms nach Erhalt jeglicher Therapie. Keine der EKG-Veränderungen wurde als klinisch signifikant eingestuft oder vom Prüfarzt als unerwünschtes Ereignis gemeldet (siehe Abschnitt 4.4).

Zusätzlich wurden nach Einzel- und Mehrfachdosen (5 mg bis 640 mg einmal täglich) serielle Dreifach-EKG geschrieben, um die Auswirkung von Glasdegib als Einzelwirkstoff auf das frequenzkorrigierte QT-Intervall bei 70 Patienten mit Krebserkrankungen im fortgeschrittenen Stadium zu beurteilen. Auf der Grundlage der Exposure-Response-Analyse (Beziehung zwischen Konzentration des Wirkstoffs im Blutplasma und Änderung des QTc-Intervalls) betrug die geschätzte mittlere Veränderung des QTc-Intervalls gegenüber dem Ausgangswert 5,30 ms (95 %-KI: 4,40; 6,24 ms) bei der mittleren beobachteten C_{max} im *Steady-State* nach Gabe der empfohlenen Dosis Glasdegib von 100 mg einmal täglich.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Daurismo in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin wurde in einer multizentrischen, randomisierten, offenen Phase-2-Studie (Studie 1) an insgesamt 132 Patienten untersucht. 116 der Patienten hatten eine bisher unbehandelte *de novo* oder sekundäre AML und kamen aus mindestens einem der folgenden Gründe nicht für eine intensive Chemotherapie infrage: a) Alter ≥ 75 Jahre, b) schwere Herzerkrankung, c) Ausgangswert des Leistungsstatus (Performance Status) gemäß Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) von 2, d) Serumkreatinin-Ausgangswert > 1,3 mg/dl. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf 28-Tage-Zyklen mit Daurismo (100 mg einmal täglich peroral) in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin (20 mg zweimal täglich s.c. an Tag 1 bis 10 jedes 28-Tage-Zyklus, n = 78) oder 28-Tage-Zyklen mit niedrig dosiertem Cytarabin allein (n = 38) bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität randomisiert. Die Patienten wurden bei der Randomisierung nach prognostischen Risikofaktoren gemäß zytogenetischer Untersuchungen stratifiziert (günstige/ mittlere oder ungünstige Prognose).

Demografische Angaben und Krankheitsmerkmale bei Studienbeginn sind in Tabelle 7 dargestellt. Die beiden Behandlungsarme waren im Allgemeinen in Bezug auf die demografischen Angaben und Krankheitsmerkmale bei Studienbeginn ausgeglichen. In beiden Armen wiesen 40 % der AML-Patienten eine ungünstige Prognose gemäß zytogenetischem Risiko auf. 60 % hatten eine günstige/ mittlere Prognose.

Die Wirksamkeit wurde anhand einer Verbesserung des Gesamtüberlebens (*overall survival*, OS, definiert als Zeitraum vom Datum der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache) im Arm mit Daurismo mit niedrig dosiertem Cytarabin im Vergleich zu niedrig dosiertem Cytarabin allein untersucht. Nach einer medianen Nachbeobachtung von etwa 20 Monaten mit 81 % gemeldeten Todesfällen war der Arm mit Daurismo mit niedrig dosiertem Cytarabin dem Arm mit niedrig dosiertem Cytarabin allein bei AML-Patienten überlegen (Abbildung 1). Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 7. Demografische Daten und Krankheitsmerkmale bei AML-Patienten zu Studienbeginn

Demografische Daten und Krankheitsmerkmale	Daurismo mit niedrig dosiertem Cytarabin (n = 78)	Niedrig dosiertes Cytarabin allein (n = 38)
Demografische Angaben		
Alter Median (Min, Max, Jahre) ≥ 75 Jahre, n (%)	77 (64, 92) 48 (62)	76 (58, 83) 23 (61)
Geschlecht, n (%) Männer Frauen	 59 (76) 19 (24)	 23 (61) 15 (39)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%) Weiße Schwarze oder Afroamerikaner Asiaten	 75 (96) 1 (1) 2 (3)	 38 (100) 0 (0) 0 (0)
Krankheitsmerkmale		
Anamnese, n (%) *de novo* AML sekundäre AML	 38 (49) 40 (51)	 18 (47) 20 (53)
Vorbehandlung mit demethylierenden Substanzen (Decitabin oder Azacitidin), n (%)	11 (14)	6 (16)
ECOG PS[a], n (%) 0 bis 1 2	 36 (46) 41 (53)	 20 (53) 18 (47)
Zytogenetischer Risikostatus, n (%) günstig/ mittel ungünstig	 49 (63) 29 (37)	 21 (55) 17 (45)
Schwere Herzerkrankung bei Studienbeginn, n (%)	52 (67)	20 (53)
Serumkreatinin bei Studienbeginn > 1,3 mg/dl, n (%)	15 (19)	5 (13)

Abkürzungen: AML = akute myeloische Leukämie, ECOG PS = Leistungsstatus (Performance Status) gemäß Eastern Cooperative Oncology Group, n = Anzahl Patienten

[a.] Für einen Patienten im Arm mit Daurismo mit niedrig dosiertem Cytarabin wurde kein ECOG PS bei Studienbeginn angegeben.

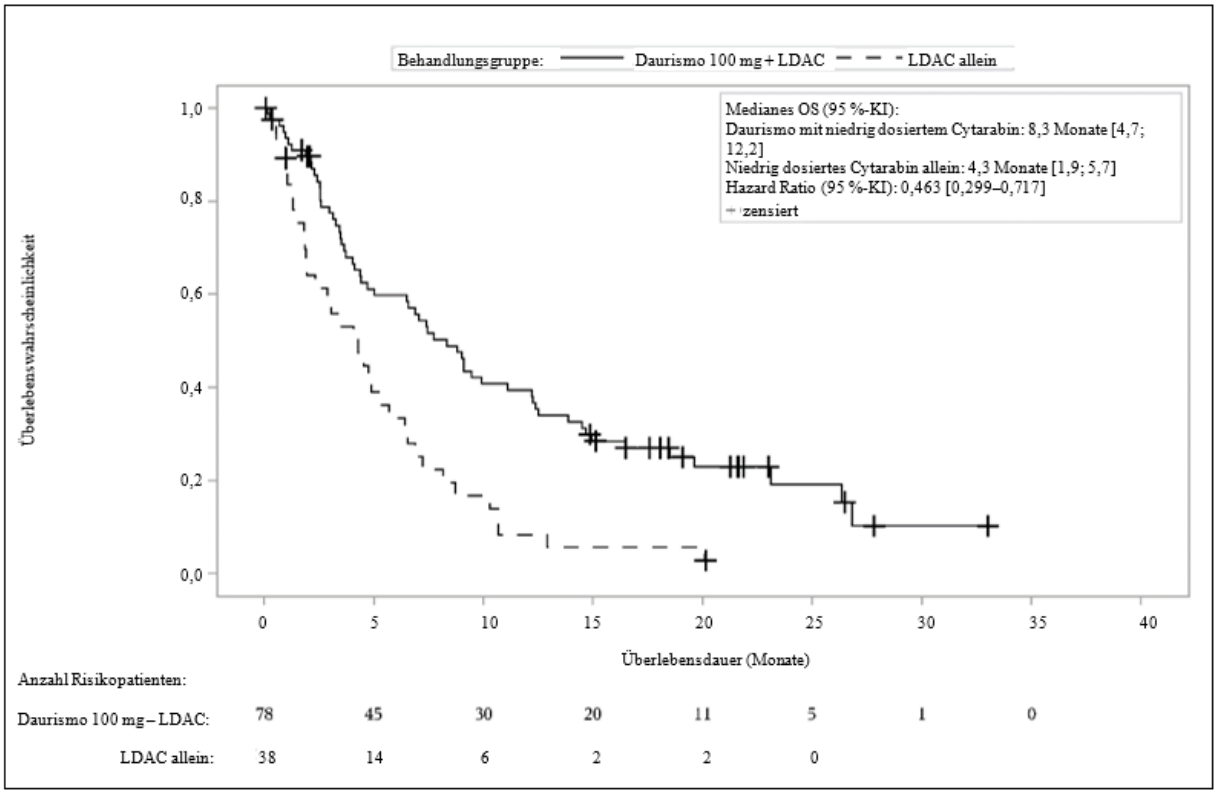
Tabelle 8. Ergebnisse zur Wirksamkeit bei AML in Studie 1

Endpunkt/ Studienpopulation	Daurismo mit niedrig dosiertem Cytarabin	Niedrig dosiertes Cytarabin allein
OS in der AML-Studienpopulation	n = 78	n = 38
Medianes Überleben, Monate (95 %-KI)	8,3 (4,7; 12,2)	4,3 (1,9; 5,7)
Hazard Ratio (95 %-KI)[a]	0,463 (0,299; 0,717)	
p-Wert[b]	0,0002	
OS in der Studienpopulation mit *de novo* AML	n = 38	n = 18
Medianes Überleben, Monate (95 %-KI)	6,6 (3,7; 12,4)	4,3 (1,3; 10,7)
Hazard Ratio (95 %-KI)[a]	0,670 (0,362; 1,239)	
p-Wert[b]	0,0991	
OS in der Studienpopulation mit sekundärer AML	n = 40	n = 20
Medianes Überleben, Monate (95 %-KI)	9,1 (4,4; 16,5)	4,1 (1,5; 6,4)
Hazard Ratio (95 %-KI)[a]	0,287 (0,151; 0,548)	
p-Wert[b]	< 0,0001	
Gruppe mit günstigem/mittlerem zytogenetischen Risiko	n = 49	n = 21
Medianes Überleben, Monate (95 %-KI)	11,1 (7,1; 14,9)	4,4 (1,8; 8,7)
Hazard Ratio (95 %-KI)[a]	0,417 (0,233; 0,744)	
p-Wert[b]	0,0011	
Gruppe mit ungünstigem zytogenetischen Risiko	n = 29	n = 17
Medianes Überleben, Monate (95 %-KI)	4,4 (3,4; 9,1)	3,1 (1,1; 6,4)
Hazard Ratio (95 %-KI)[a]	0,528 (0,273; 1,022)	
p-Wert[b]	0,0269	

Abkürzungen: AML = akute myeloische Leukämie, KI = Konfidenzintervall, n = Anzahl Patienten, OS = Gesamtüberleben (*overall survival*)

[a.] Hazard Ratio (Daurismo mit niedrig dosiertem Cytarabin/niedrig dosiertes Cytarabin allein) basierend auf Cox Proportional Hazard-Modell mit Stratifizierung nach Prognose
[b.] 1-seitiger p-Wert aus stratifiziertem Log-rank-Test basierend auf zytogenetischem Risiko

Abbildung 1. Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben von AML-Patienten



Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall, LDAC = niedrig dosiertes Cytarabin (*low-dose Ara-C*), OS = Gesamtüberleben (*overall survival*).
Die Verbesserung des OS war konsistent in allen gemäß ihrem zytogenetischen Risiko vordefinierten Untergruppen.

Gemäß prüferberichtetem Ansprechen wurde in der Gruppe mit Daurismo mit niedrig dosiertem Cytarabin eine numerisch höhere Rate des vollständigen Ansprechens (*complete response*, CR, definiert als absolute Neutrophilenzahl ≥ 1 000/µl, Thrombozytenzahl ≥ 100 000/µl, < 5 % Knochenmarkblasten, Transfusionsunabhängigkeit und Fehlen einer extramedullären Erkrankung) erzielt (17,9 % [95 %-KI: 9,4 %, 26,5 %]) als im Arm mit niedrig dosiertem Cytarabin allein (2,6 % [95 %-KI: 0,0 %, 7,7 %]).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Daurismo eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von AML gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach einer Einzeldosis von 100 mg Glasdegib wird rasch die Spitzenkonzentration im Plasma erreicht. Die mediane T_{max} beträgt 2 Stunden. Nach wiederholter Gabe von 100 mg einmal täglich bis zum Erreichen des *Steady-State* variierte die mediane T_{max} für Glasdegib zwischen etwa 1,3 Stunden und 1,8 Stunden.

Auswirkungen von Nahrungsmitteln

Nach oraler Einnahme von Glasdegib-Tabletten beträgt die mittlere absolute Bioverfügbarkeit 77,1 % im Vergleich zur intravenösen Verabreichung. Die Einnahme von Glasdegib mit einer fettreichen, kalorienreichen Mahlzeit führte zu einer um 16 % niedrigeren Exposition (AUC_{inf}) im Vergleich zum nüchternen Zustand über Nacht. Die Auswirkungen von Nahrungsmitteln auf die Pharmakokinetik von Glasdegib werden als nicht klinisch relevant eingestuft. Glasdegib kann mit einer Mahlzeit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Nach einer Dosierung von 100 mg Glasdegib einmal täglich betrug der Mittelwert (Variationskoeffizient, %VK) für die C_{max} von Glasdegib 1 252 ng/ml (44 %) und die AUC_{tau} 17 210 ng×hr/ml (54 %) bei Krebspatienten.

Verteilung

In vitro bindet Glasdegib zu 91 % an menschliche Plasmaproteine. Der Mittelwert (%VK) des apparenten Verteilungsvolumens (Vz/F) lag bei Patienten mit hämatologischen Malignomen nach einer Einzeldosis von 100 mg Glasdegib bei 188 (20) l.

Biotransformation

Der primäre Stoffwechselweg für Glasdegib besteht aus N-Demethylierung, Glucuronidierung, Oxidierung und Dehydrogenierung. Im Plasma waren N-Desmethyl- und N-Glucuronid-Metaboliten von Glasdegib für 7,9 % bzw. 7,2 % der zirkulierenden Radioaktivität verantwortlich. Andere Metaboliten im Plasma machten jeweils < 5 % der zirkulierenden Radioaktivität aus.

In-vitro-Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen
In-vitro-Studien zur CYP-Hemmung und -Induktion
In-vitro-Studien wiesen darauf hin, dass Glasdegib von Inhibitoren und Induktoren von CYP3A4 beeinflusst wird. Bezüglich weiterer Informationen zu mäßig stark wirksamen CYP3A4-Induktoren beachten Sie bitte Abschnitt 4.5. Bei gesunden Teilnehmern erhöhte ein starker CYP3A4-Inhibitor bei Anwendung einer oralen Einzeldosis von 200 mg Glasdegib, die mittlere AUC_{inf} um das 2,4-Fache und die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) um 40 %. Bei gesunden Teilnehmern verringerte ein starker CYP3A4-Induktor bei Anwendung einer Einzeldosis von 100 mg Glasdegib die mittlere AUC_{inf} um 70 % und die C_{max} um 35 %. Die Anwendung von Glasdegib mit starken CYP3A4 Induktoren ist zu vermeiden. Bei gleichzeitiger Anwendung von Glasdegib mit starken CYP3A4-Inhibitoren ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Elimination

Die mittlere (± SD) Halbwertszeit im Plasma von Glasdegib betrug nach Einnahme einer Einzeldosis von 100 mg Glasdegib 17,4 ± 3,7 Stunden. Das geometrische Mittel der oralen Clearance nach Mehrfachdosierung betrug 6,45 l/Std. Nach Einnahme einer radioaktiv markierten 100-mg-Dosis Glasdegib durch gesunde Teilnehmer wurden durchschnittlich 48,9 % bzw. 41,7 % der radioaktiv markierten Dosis in Urin und Fäzes wiedergefunden. Die mittlere Massenbilanz der dosierten Radioaktivität in den Exkrementen betrug insgesamt 90,6 %. Unverändertes Glasdegib war der Hauptbestandteil in menschlichem Plasma und machte 69,4 % des wirkstoffbezogenen Gesamtmaterials aus. Unverändertes Glasdegib in Urin und Fäzes machte jeweils 17,2 % bzw. 19,5 % der Dosis aus.

Linearität/ Nicht-Linearität

Die systemische Glasdegib-Exposition im *Steady-State* (C_{max} und AUC_{tau}) erhöhte sich in Dosis-abhängiger Weise im Dosisbereich von 5 mg bis 600 mg einmal täglich.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion
Daten aus einer speziell auf diese Untersuchung ausgerichteten pharmakokinetischen Studie zeigen, dass die Plasmaexposition gegenüber Glasdegib insgesamt (AUC_{inf} und C_{max}) zwischen Teilnehmern mit normaler Leberfunktion und Teilnehmern mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) ähnlich waren, während bei Teilnehmern mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) die geometrischen Mittelwerte für AUC_{inf} und C_{max} um jeweils 24 % bzw. 42 % niedriger waren als in der Gruppe mit normaler Leberfunktion. Die Exposition gegenüber ungebundenem Glasdegib (AUC_{inf} der ungebundenen Substanz) ist im Vergleich zu Teilnehmern mit normaler Leberfunktion bei Teilnehmern mit mäßig und stark eingeschränkter Leberfunktion um jeweils 18 % bzw. 16 % erhöht. Der Höchstwert der Exposition gegenüber ungebundenem Glasdegib (C_{max} der ungebundenen Substanz) erhöhte sich um 1 % bei mäßig eingeschränkter Leberfunktion und verringerte sich um 11 % bei stark eingeschränkter Leberfunktion, jeweils im Vergleich zu Teilnehmern mit normaler Leberfunktion. Diese Veränderungen werden nicht als klinisch relevant eingestuft.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Daten aus einer speziell auf diese Untersuchung ausgerichteten pharmakokinetischen Studie an Teilnehmern mit unterschiedlich stark eingeschränkter Nierenfunktion weisen darauf hin, dass sich die Gesamtexposition gegenüber Glasdegib (AUC_{inf}) um jeweils 105 % bzw. 102 % bei Teilnehmern mit mäßiger (30 ml/min ≤ eGFR < 60 ml/min) bzw. starker (eGFR < 30 ml/min) Einschränkung der Nierenfunktion erhöhte, im Vergleich zu Teilnehmern mit normaler Nierenfunktion (eGFR ≥ 90 ml/min). Die maximale Glasdegib-Exposition (C_{max}) erhöhte sich um 37 % bzw. 20 % bei Teilnehmern mit mäßig bzw. stark eingeschränkter Nierenfunktion, im Vergleich zu Teilnehmern mit normaler Nierenfunktion. Die Veränderungen werden nicht als klinisch relevant eingestuft.

Ältere Patienten
Von den Patienten, die einer Behandlung mit Daurismo mit niedrig dosiertem Cytarabin zugeordnet waren (n = 88, Studie 1), waren 97,7 % mindestens 65 Jahre alt. 60,2 % der Patienten waren mindestens 75 Jahre alt. An Studie 1 nahmen zu wenig Patienten unter 65 Jahren teil, um Unterschiede in Bezug auf Nebenwirkungen im Vergleich zu Patienten über 65 Jahren festzustellen.

Alter, ethnische Zugehörigkeit, Geschlecht und Körpergewicht
Für Patienten unter 65 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor. Populationspharmakokinetische Analysen an erwachsenen Patienten (n = 269) weisen darauf hin, dass Alter, ethnische Zugehörigkeit, Geschlecht und Körpergewicht keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Glasdegib haben.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nach wiederholter oraler Verabreichung von Glasdegib bei Ratten und Hunden über eine Dauer von jeweils bis zu 26 bzw. 39 Wochen wurden als Zielorgane vor allem Nieren (Degeneration/ Nekrose) bei Ratten und Hunden, Leber (Nekrose/ Entzündung) nur bei Hunden sowie Hoden (Degeneration), Wachstum der Schneidezähne (Nekrose/ Bruch), Knochenwachstum (teilweiser bis vollständiger Epiphysenverschluss) und periphere Nerven (Axondegeneration) nur bei Ratten identifiziert. Zusätzlich wurden klinische Veränderungen wie Alopezie, Gewichtsverlust und Muskeltremor/-zucken, d. h. bekannte Klasseneffekte von SMO-Inhibitoren, bei beiden Spezies beobachtet. Diese systemischen Toxizitäten waren im Allgemeinen dosisabhängig und traten bei Expositionen von ca. dem < 0,03- bis 8 fachen der humantherapeutischen Exposition auf. Diese wurde anhand eines Vergleichs der nichtklinisch und klinisch beobachteten ungebundenen AUC bei der empfohlenen klinischen Dosis von 100 mg einmal täglich berechnet.

Eine vollständige Reversibilität der Toxizitäten von Nieren (Degeneration/ Nekrose), peripheren Nerven (Axondegeneration) und Samenkanälchen (Hodendegeneration) sowie der klinischen Beobachtungen in Form von Muskeltremor/-zucken wurde nach einer bis zu 16-wöchigen Rekonvaleszenz beobachtet. Für die Leber (Nekrose/ Entzündung) wurde eine teilweise Erholung nachgewiesen. Alopezie, Auswirkungen auf Knochen und Zähne und Hypospermatogenese in den Hoden bildeten sich nicht zurück. Des Weiteren wurde bei telemetrischen Messungen bei Hunden eine QTc-Verlängerung bei einer Exposition mit einer ungebundenen C_{max} festgestellt, die etwa dem 4-fachen der beobachteten ungebundenen C_{max} bei der empfohlenen klinischen Dosis von 100 mg einmal täglich entsprach.

Glasdegib war *in vitro* im Bakterien-Rückmutationstest (Ames-Test) nicht mutagen und im *In-vitro*-Chromosomenaberrationstest an menschlichen Lymphozyten nicht klastogen. Glasdegib war im Mikronukleustest an Ratten weder klastogen noch aneugen.

Es wurden keine Studien zur Kanzerogenität von Glasdegib durchgeführt.

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratten wurden im männlichen Fortpflanzungstrakt Nebenwirkungen im Sinne von Veränderungen der Hoden bei Glasdegib-Dosen von ≥ 50 mg/kg/Tag festgestellt. Es handelte sich um eine minimale bis schwerwiegende Hypospermatogenese mit teilweisem oder vollständigem Verlust von Spermatogonien, Spermatozyten und Spermatiden sowie einer Degeneration der Testes. Die Hypospermatogenese bildete sich nicht zurück, während sich die Degeneration der Hoden normalisierte. Die Dosis, bei der Nebenwirkungen der Hoden bei männlichen Ratten festgestellt wurden, wurde als 50 mg/kg/Tag identifiziert, mit einer entsprechenden systemischen Exposition, die etwa dem 8-fachen der Exposition beim Menschen bei der empfohlenen Dosis von 100 mg einmal täglich entspricht (basierend auf der ungebundenen AUC der jeweiligen Spezies). Der Sicherheitsgrenzwert für den NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*, 10 mg/kg/Tag) liegt bei 0,6 und ist niedriger als klinisch relevant.

In Studien zur embryofetalen Entwicklungstoxizität an Ratten und Kaninchen war Glasdegib schwerwiegend fetotoxisch. Dies zeigte sich an einer vollständigen Resorption und/ oder Abort des Fetus. Bei niedrigeren Dosisstufen wurden teratogene Effekte nachgewiesen. Zu den teratogenen Effekten zählten kraniofaziale Fehlbildungen, Fehlbildungen von Gliedmaßen, Pfoten/Fingern, Stamm und Schwanz, Hirndilatation, Fehlposition/-bildung der Augen, deformierter Kopf, kleine Zunge, Fehlen von Gaumen, Zähnen und Eingeweiden, Zwerchfellhernie, Ödem, persistierender Truncus arteriosus, Herzfehler, Fehlen von Lunge, Trachea, und Rippen, Fehlbildungen der Wirbelsäule und Fehlbildungen oder Fehlen von Strukturen des appendikulären Skeletts (vor allem der langen Knochen). Schwere Fehlbildungen in der Entwicklungsphase wurden bei systemischen Expositionen des Muttertiers festgestellt, die niedriger waren als die relevante Exposition beim Menschen bei der empfohlenen Dosis von 100 mg einmal täglich.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz
Mikrokristalline Cellulose (E460(i))
Calciumdihydrogenphosphat (E341ii)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmüberzug

Lactose-Monohydrat
Hypromellose (E464)
Titandioxid (E171)
Macrogol (E1521)
Triacetin (E1518)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O(E172)
Eisen(III-)oxid (E172) (nur 100-mg-Tabletten)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC (Polyvinylchlorid)-Blisterpackung mit Aluminiumfolienversiegelung mit 10 Filmtabletten oder HDPE-Flasche (Polyethylen hoher Dichte) mit Polypropylenverschluss mit 30 oder 60 Filmtabletten.

Daurismo 25 mg Filmtabletten

Ein Karton enthält 60 Filmtabletten in 6 Blisterpackungen.
Ein Karton enthält 60 Filmtabletten in einer HDPE-Flasche.

Daurismo 100 mg Filmtabletten

Ein Karton enthält 30 Filmtabletten in 3 Blisterpackungen.
Ein Karton enthält 30 Filmtabletten in einer HDPE-Flasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. Juni 2020

10. STAND DER INFORMATION

März 2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND
Verschreibungspflichtig

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

12. PACKUNGSGRÖSSEN

PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND
Daurismo® 25 mg Filmtabletten: 60 Filmtabletten in 6 Blisterpackungen
Daurismo® 100 mg Filmtabletten: 30 Filmtabletten in 3 Blisterpackungen

PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH
Daurismo® 25 mg Filmtabletten: 60 Filmtabletten in 6 Blisterpackungen
Daurismo® 100 mg Filmtabletten: 30 Filmtabletten in 3 Blisterpackungen

13. KONTAKTADRESSE

REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND
PFIZER PHARMA GmbH
Friedrichstr. 110

10117 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

REPRÄSENTANT IN ÖSTERREICH
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Wien
Tel.: +43 (0)1 521 15-0