

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 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 5,0 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-Induktionstherapie 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 und Überwachung von Laborwert- und QT-Veränderungen*

Vor Beginn der Behandlung mit Daurismo sowie mindestens einmal wöchentlich im ersten Monat sollten Blutbild, Elektrolyte sowie Nieren- und Leberfunktion beurteilt werden. Elektrolyte und Nierenfunktion sollten während der Dauer der Therapie einmal monatlich überwacht werden. Die Kreatinkinasewerte (CK) 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). Elektrokardiogramme (EKG) sollten vor Beginn der Behandlung mit Daurismo, etwa eine Woche nach Beginn der Behandlung und anschließend in den folgenden zwei Monaten einmal monatlich aufgezeichnet und auf Verlängerungen des frequenzkorrigierten QT-Intervalls (QTc) untersucht werden. Bei einem auffälligen Befund ist das EKG zu wiederholen. Bei manchen Patienten kann eine häufigere und fortlaufende EKG-Überwachung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4). EKG Auffälligkeiten sollten umgehend behandelt werden.

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

<b>Nebenwirkung: EKG QT verlängert</b>	<b>Dosisanpassung und Behandlungsempfehlungen</b>
Frequenzkorrigiertes QT-Intervall 480 ms bis 500 ms	<p>Untersuchung der Elektrolytwerte mit Substitution bei entsprechender klinischer Indikation</p> <p>Prüfen und Anpassen von Begleitmedikation mit bekannter QT-verlängernder Wirkung (siehe Abschnitt 4.5)</p> <p>Mindestens einmal wöchentliche EKG-Überwachung für 2 Wochen nach Normalisierung der QT-Verlängerung auf höchstens 480 ms.</p>
Frequenzkorrigiertes QT-Intervall länger als 500 ms	<p>Untersuchung der Elektrolytwerte mit Substitution bei entsprechender klinischer Indikation</p> <p>Prüfen und Anpassen von Begleitmedikation mit bekannter QT-verlängernder Wirkung (siehe Abschnitt 4.5)</p> <p>Aussetzen der Behandlung mit Daurismo</p> <p>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.</p> <p>Mindestens einmal wöchentliche EKG-Überwachung für 2 Wochen nach Normalisierung der QT-Verlängerung</p> <p>Mögliche erneute Dosiserhöhung von Daurismo auf 100 mg pro Tag, falls eine andere Ursache der QT-Verlängerung gefunden wird</p>
Frequenzkorrigierte QT-Verlängerung und lebensbedrohliche Arrhythmie	Endgültiges Absetzen von Daurismo

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

<b>Nebenwirkung: Schweregrad der CK-Erhöhung</b>	<b>Dosisanpassung und Behandlungsempfehlungen</b>
Grad 1 [CK-Erhöhung > ULN bis 2,5 x ULN]	<p>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</p> <p>Regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion (Serumkreatinin) und Sicherstellung einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr</p>
Grad 2 <b>ohne</b> Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Serumkreatinin ≤ ULN) [CK-Erhöhung > 2,5 x ULN bis 5 x ULN]	<p>Aussetzen von Daurismo und wöchentliche Überwachung der CK-Werte bis zur Normalisierung auf den Ausgangswert</p> <p>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.</p> <p>Regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion (Serumkreatinin) und Sicherstellung einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr</p> <p>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.</p>
Grad 3 oder 4 <b>ohne</b> Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Serumkreatinin ≤ ULN) [Grad 3 (CK- Erhöhung > 5 x ULN bis 10 x ULN)] [Grad 4 (CK- Erhöhung > 10 x ULN)]	<p>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</p> <p>Regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion (Serumkreatinin) und Sicherstellung einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr</p> <p>Bei <b>unbeeinträchtigter</b> 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.</p>
Grad 2, 3 oder 4 <b>mit</b> Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Serumkreatinin > ULN gemäß CTCAE 4.0)	<p>Bei <b>beeinträchtigter</b> Nierenfunktion ist Daurismo auszusetzen, auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten und der Patient auf andere, sekundäre Ursachen der Nierenfunktionsstörung zu untersuchen.</p> <p>Wöchentliche Überwachung von CK-Werten und Kreatininwerten im Serum bis zur Normalisierung auf den Ausgangswert</p> <p>Überwachung von Muskelsymptomen auf Veränderungen bis zur Normalisierung auf den Ausgangswert</p> <p>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 lang wöchentlich und anschließend monatlich zu überwachen. Andernfalls ist die Behandlung endgültig abzubrechen.</p>

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**

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

<b>Nebenwirkung: Nicht- hämatologische Toxizität</b>	<b>Dosisanpassung und Behandlungsempfehlungen</b>
	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*	<p>Aussetzen der Behandlung mit Daurismo und/ oder niedrig dosiertem Cytarabin bis zur Verbesserung der Symptome auf Grad ≤ 1 oder Ausgangswert</p> <p>Wiederaufnahme der Behandlung mit Daurismo mit derselben Dosisstufe oder verringerter Dosis (50 mg)</p> <p>Wiederaufnahme der Behandlung mit niedrig dosiertem Cytarabin mit derselben Dosisstufe oder verringerter Dosis (15 mg oder 10 mg)</p> <p>Bei erneut auftretender Toxizität endgültiges Absetzen der Behandlung mit Daurismo und/ oder niedrig dosiertem Cytarabin<sup>†</sup></p>
Grad 4*	<p>Aussetzen der Behandlung mit Daurismo bis zur Verbesserung der Symptome auf Grad ≤ 1 oder Ausgangswert</p> <p>Nach Erholung des Patienten, Wiederaufnahme der Behandlung mit Daurismo mit reduzierter Dosis (50 mg) oder endgültiges Absetzen im Ermessen des verordnenden Arztes</p>

\* Einstufung gemäß CTCAE 4.0: Grad 1 = leicht, Grad 2 = mittelschwer, Grad 3 = schwer, Grad 4 = lebensbedrohlich

<sup>†</sup> 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 $\geq 65$ 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)

### 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, 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 Transporterinhhibition*

*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 ( $\geq 20\%$ ) 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 (25,0 %), Abdominalschmerz (25,0 %), Ausschlag (25,0 %), Dyspnoe (25,0 %), 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 ( $\geq 1/10$ ) und häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). 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 $\geq 3$ (%)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	Pneumonie	Sehr häufig	28,5	23,8
	Sepsis	Häufig	5,9	5,9
	Infektion der Harnwege	Häufig	5,9	1,1
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	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
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Appetit vermindert	Sehr häufig	33,3	3,5
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Dysgeusie <sup>a</sup>	Sehr häufig	26,1	0,0
<b>Herzerkrankungen</b>	Elektrokardiogramm QT verlängert <sup>b</sup>	Häufig	8,3	3,5
	Vorhofflimmern	Häufig	7,1	2,3
<b>Gefäßerkrankungen</b>	Blutungen <sup>c</sup>	Sehr häufig	45,2	11,9
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	Dyspnoe	Sehr häufig	25,0	7,1
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Übelkeit	Sehr häufig	35,7	2,3
	Diarrhoe	Sehr häufig	28,5	4,7
	Obstipation	Sehr häufig	25,0	1,1
	Abdominalschmerz <sup>d</sup>	Sehr häufig	25,0	0,0
	Erbrechen	Sehr häufig	21,4	2,3
	Stomatitis	Häufig	4,7	0,0
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Ausschlag <sup>e</sup>	Sehr häufig	25,0	2,3
	Alopezie	Sehr häufig	10,7	0,0
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	Muskelspasmen <sup>f</sup>	Sehr häufig	30,9	5,9
	Arthralgie	Sehr häufig	11,9	0,0
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	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	0,0
<b>Untersuchungen</b>	Thrombozytenzahl vermindert	Sehr häufig	16,6	16,6
	Leukozytenzahl vermindert	Sehr häufig	15,4	13,0
	Neutrophilenzahl vermindert	Sehr häufig	13,0	13,0

<sup>a</sup>. Dysgeusie umfasst die folgenden bevorzugten Bezeichnungen: Dysgeusie, Ageusie.

- <sup>b</sup>. Elektrokardiogramm QT verlängert umfasst die folgenden bevorzugten Bezeichnungen: Elektrokardiogramm QT verlängert, Tachykardie ventrikulär.
- <sup>c</sup>. 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.
- <sup>d</sup>. Abdominalschmerz umfasst die folgenden bevorzugten Bezeichnungen: Abdominalschmerz, Schmerzen Oberbauch, Schmerzen Unterbauch.
- <sup>e</sup>. Ausschlag umfasst die folgenden bevorzugten Bezeichnungen: Erythem, Pruritus, Ausschlag, makulöser Ausschlag, Ausschlag makulo-papulös, Ausschlag mit Juckreiz.
- <sup>f</sup>. 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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzuzeigen.

## **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 *Smoothed* (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 Leukämienstammzellen. 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  $\geq 480$  ms oder eine Verlängerung des frequenzkorrigierten QT-Intervalls gegenüber Baseline um  $\geq 30$  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  $\geq 75$  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**

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

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

<sup>a</sup>. 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**

<b>Endpunkt/ Studienpopulation</b>	<b>Daurismo mit niedrig dosiertem Cytarabin</b>	<b>Niedrig dosiertes Cytarabin allein</b>
<b>OS in der AML-Studienpopulation</b>	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) <sup>a</sup>	0,463 (0,299; 0,717)	
p-Wert <sup>b</sup>	0,0002	
<b>OS in der Studienpopulation mit <i>de novo</i> AML</b>	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) <sup>a</sup>	0,670 (0,362; 1,239)	
p-Wert <sup>b</sup>	0,0991	
<b>OS in der Studienpopulation mit sekundärer AML</b>	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) <sup>a</sup>	0,287 (0,151; 0,548)	
p-Wert <sup>b</sup>	< 0,0001	
<b>Gruppe mit günstigem/mittlerem zytogenetischen Risiko</b>	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) <sup>a</sup>	0,417 (0,233; 0,744)	
p-Wert <sup>b</sup>	0,0011	
<b>Gruppe mit ungünstigem zytogenetischen Risiko</b>	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) <sup>a</sup>	0,528 (0,273; 1,022)	
p-Wert <sup>b</sup>	0,0269	

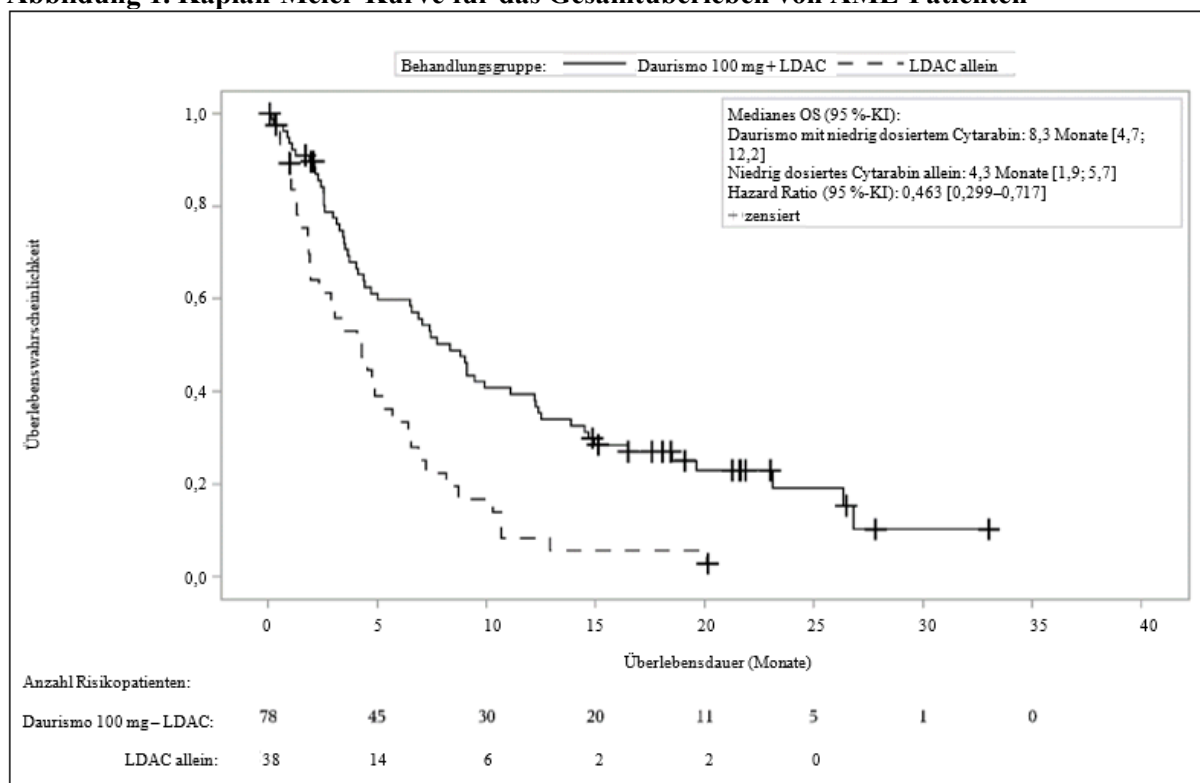
Abkürzungen: AML = akute myeloische Leukämie, KI = Konfidenzintervall, n = Anzahl Patienten, OS = Gesamtüberleben (*overall survival*)

<sup>a</sup>. Hazard Ratio (Daurismo mit niedrig dosiertem Cytarabin/niedrig dosiertes Cytarabin allein) basierend auf Cox Proportional Hazard-Modell mit Stratifizierung nach Prognose

<sup>b</sup>. 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  $\geq 1.000/\mu\text{l}$ , Thrombozytenzahl  $\geq 100.000/\mu\text{l}$ ,  $< 5\%$  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  $T_{\text{max}}$  beträgt 2 Stunden. Nach wiederholter Gabe von 100 mg einmal täglich bis zum Erreichen des *Steady-State* variierte die mediane  $T_{\text{max}}$  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 ( $\text{AUC}_{\text{inf}}$ ) 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 ( $V_z/F$ ) 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 in klinisch relevanten Konzentrationen kein Inhibitor von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4/5 ist. *In-vitro*-Studien ließen außerdem darauf schließen, dass Glasdegib in klinisch relevanten Konzentrationen kein Induktor von CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4 ist.

##### *In-vitro-Studien zur UGT-Inhibition*

*In-vitro*-Studien wiesen darauf hin, dass Glasdegib in klinisch relevanten Konzentrationen kein Inhibitor von Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT)1A4, UGT1A6, UGT2B7 und UGT2B15 ist. Glasdegib kann das Potenzial für eine Hemmung von UGT1A1 und möglicherweise UGT1A9 haben. Klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen werden jedoch nicht erwartet.

##### *In-vitro-Studien zur Inhibition von organischen Anionen- und Kationentransportern*

*In-vitro*-Studien wiesen darauf hin, dass Glasdegib in klinisch relevanten Konzentrationen kein Inhibitor von organischem Anionen-transportierendem Polypeptid (OATP)1B1, OATP1B3, organischem Anionentransporter (OAT)1, OAT3 und organischem Kationentransporter (OCT)2 ist.

### Elimination

Die mittlere ( $\pm$  SD) Halbwertszeit im Plasma von Glasdegib betrug nach Einnahme einer Einzeldosis von 100 mg Glasdegib  $17,4 \pm 3,7$  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 ( $30 \text{ ml/min} \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min}$ ) bzw. starker ( $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min}$ ) Einschränkung der Nierenfunktion erhöhte, im Vergleich zu Teilnehmern mit normaler Nierenfunktion ( $\text{eGFR} \geq 90 \text{ ml/min}$ ). 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. Alopecie, 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  $\geq 50$  mg/kg/Tag festgestellt. Es handelte sich um eine minimale bis schwerwiegende Hypospermatogenese mit teilweisem oder vollständigem Verlust von Spermatogonien, Spermatozyten und Spermatisiden 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**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Mooswaldallee 1  
79108 Freiburg Im Breisgau  
Deutschland

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der MAH stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem DAURISMO vermarktet wird, alle männlichen Patienten über ihre verschreibenden Ärzte mit der Patientenkarte versorgt werden. Die Patientenkarte sollte die folgenden Schlüsselemente enthalten:

- Glasdegib kann in Sperma enthalten sein und damit ein potentielles Risiko der Reproduktions- und Entwicklungstoxizität bergen.



- Eine wirksame Empfängnisverhütung (Kondom mit Spermizid, falls verfügbar) sollte auch nach einer Vasektomie und für mindestens 30 Tage nach der letzten Dosis wegen des potentiellen Risikos der Exposition der weiblichen Partnerinnen männlicher Patienten gegenüber Glasdegib durch Samenflüssigkeit verwendet werden
- Wie wichtig es ist, das medizinische Fachpersonal zu informieren, sobald der Verdacht auf eine Schwangerschaft besteht, entweder bei einer Patientin oder bei der Partnerin eines Patienten
- Eine Erinnerung daran, während der Einnahme von Daurismo und 30 Tage lang nach der letzten Dosis kein Sperma zu spenden
- Die Empfehlung, sich vor Beginn der Behandlung mit Glasdegib zur effektiven Fertilitätserhaltung bei Männern beraten zu lassen.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON – 25 MG TABLETTEN**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Daurismo 25 mg Filmtabletten  
Glasdegib

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält Glasdegibmaleat, entsprechend 25 mg Glasdegib.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose (Packungsbeilage beachten).

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

60 Filmtabletten

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

### **10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/20/1451/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Daurismo 25 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS****FLASCHENETIKETT – 25 MG TABLETTEN****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Daurismo 25 mg Filmtabletten  
Glasdegib

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält Glasdegibmaleat, entsprechend 25 mg Glasdegib.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose (Packungsbeilage beachten).

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

60 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG****10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/20/1451/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Daurismo 25 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE****18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN****BLISTERPACKUNG – 25 MG TABLETTEN****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Daurismo 25 mg Tabletten  
Glasdegib

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Europe MA EEIG ((als Logo des MAH))

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis  
EXP ((on multilingual packs))

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.  
Lot ((on multilingual packs))

**5. WEITERE ANGABEN**



**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****UMKARTON – 100 MG TABLETTEN****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Daurismo 100 mg Filmtabletten  
Glasdegib

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält Glasdegibmaleat, entsprechend 100 mg Glasdegib.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose (Packungsbeilage beachten).

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG****10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/20/1451/004

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Daurismo 100 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS****FLASCHENETIKETT – 100 MG TABLETTE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Daurismo 100 mg Filmtabletten  
Glasdegib

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält Glasdegibmaleat, entsprechend 100 mg Glasdegib.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose (Packungsbeilage beachten).

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG****10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

<b>11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS</b>
---

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

<b>12. ZULASSUNGSNUMMER(N)</b>
--------------------------------

EU/1/20/1451/003

<b>13. CHARGENBEZEICHNUNG</b>
-------------------------------

Ch.-B.

<b>14. VERKAUFSABGRENZUNG</b>
-------------------------------

<b>15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH</b>
--------------------------------------

<b>16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT</b>
--------------------------------------

Daurismo 100 mg

<b>17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE</b>
---

<b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT</b>
---

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG – 100 MG TABLETTEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Daurismo 100 mg Tabletten  
Glasdegib

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Europe MA EEIG ((als Logo des MAH))

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis  
EXP ((on multilingual packs))

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.  
Lot ((on multilingual packs))

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Patienten**

### **Daurismo 25 mg Filmtabletten Daurismo 100 mg Filmtabletten Glasdegib**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Daurismo und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Daurismo beachten?
3. Wie ist Daurismo einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Daurismo aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Daurismo und wofür wird es angewendet?**

Daurismo ist ein Krebsmedikament, das den Wirkstoff Glasdegib enthält.

Daurismo wird zusammen mit einem anderen Krebsmedikament namens Cytarabin verwendet, um Erwachsene mit einer neu diagnostizierten Blutkrebsart zu behandeln. Dieser Blutkrebs wird als akute myeloische Leukämie (AML) bezeichnet.

#### **Wie Daurismo wirkt**

Bei AML produzieren Krebszellen, die als Stammzellen bezeichnet werden, ständig neue Leukämiezellen. Die Wirkung von Daurismo beruht auf einer Blockierung eines wichtigen Vorgangs in diesen Stammzellen, dem sogenannten Hedgehog (Hh)-Signalweg. Dadurch können die Stammzellen nicht mehr so viele neue Krebszellen produzieren. Durch die Blockierung des Hh-Signalwegs kann Daurismo Krebszellen auch empfindlicher für ein anderes Arzneimittel, Cytarabin, zur Behandlung der AML machen. Durch die Kombination aus Daurismo und dem Arzneimittel Cytarabin kann sich die Dauer des Überlebens von Patienten verlängern, da das Tumorwachstum eingeschränkt und möglicherweise mehr Krebszellen abgetötet werden.

Wenn Sie Fragen zur Wirkungsweise von Daurismo haben oder wissen möchten, warum Ihnen dieses Arzneimittel verordnet wurde, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

## **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Daurismo beachten?**

### **Daurismo darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Glasdegib oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Daurismo einnehmen,

- wenn Sie bzw. Ihre Partnerin schwanger werden können/ kann (siehe Abschnitt „Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit“).
- wenn Sie in der Vergangenheit eine Verlängerung des QT-Intervalls hatten (eine Veränderung der elektrischen Aktivität des Herzens, die schwere Herzrhythmusstörungen verursachen kann) oder wissen, dass bei Ihnen die Gefahr für eine solche Störung besteht.
- wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, von denen Ihnen gesagt wurde, dass sie das QT-Intervall verlängern können.
- wenn Blutuntersuchungen zeigen, dass Sie ungewöhnliche Elektrolytwerte haben (z. B. Calcium, Magnesium, Kalium).
- wenn Sie Nierenprobleme haben.
- wenn Sie in der Vergangenheit Muskelkrämpfe oder Muskelschwäche hatten.

Sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, wenn Sie während der Einnahme des Arzneimittels

- Muskelschmerzen oder unerklärliche Muskelkrämpfe oder -schwäche während der Behandlung mit Daurismo haben. Ihr Arzt muss möglicherweise die Dosis verändern oder die Behandlung vorübergehend oder endgültig abbrechen.

### **Kinder und Jugendliche**

Daurismo darf bei Patienten unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

### **Einnahme von Daurismo zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dazu gehören auch rezeptfrei erhältliche Arzneimittel und pflanzliche Präparate. Daurismo kann nämlich die Wirkungsweise anderer Arzneimittel beeinflussen. Auch können sich andere Arzneimittel auf die Wirkungsweise von Daurismo auswirken.

Insbesondere die folgenden Arzneimittel können das Risiko von Nebenwirkungen von Daurismo erhöhen:

- Boceprevir – ein Arzneimittel zur Behandlung von Hepatitis C
- Cobicistat, Ritonavir, Telaprevir – Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion
- Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol, Posaconazol – Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen
- Troleandomycin – ein Arzneimittel zur Behandlung bakterieller Infektionen
- Conivaptan – ein Arzneimittel zum Ausgleich des Wasser- und Salzhaushalts
- Amiodaron, Disopyramid, Dofetilid, Ibutilid, Sotalol, Chinidin - Arzneimittel zur Behandlung von Herzproblemen.
- Droperidol, Haloperidol, Pimozid - Arzneimittel zur Behandlung psychotischer Erkrankungen.
- Moxifloxacin – ein Arzneimittel zur Behandlung einer bestimmten Art von bakteriellen Infektionen.
- Methadon - ein Arzneimittel zur Schmerzbehandlung und zur Behandlung der Opioidabhängigkeit.

Die folgenden Arzneimittel können die Wirksamkeit von Daurismo verringern:

- Carbamazepin, Phenytoin, Antiepileptika – Arzneimittel zur Behandlung von Krampfanfällen oder epileptischen Anfällen
- Rifampicin – ein Arzneimittel zur Behandlung von Tuberkulose (TB)



- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) – ein pflanzliches Präparat zur Behandlung leichter Depressionen und Angstzustände
- Enzalutamid – ein Arzneimittel zur Behandlung von Prostatakrebs
- Mitotan – ein Arzneimittel zur Behandlung von Nebennierenkrebs
- Bosentan – ein Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck
- Efavirenz, Etravirin – Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion
- Modafinil – ein Arzneimittel zur Behandlung von Schlafstörungen
- Nafcillin – ein Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Arten von bakteriellen Infektionen

### **Einnahme von Daurismo zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Trinken Sie während der Behandlung mit Daurismo keinen Grapefruit-Saft und essen Sie keine Grapefruits, da sich dadurch die Menge an Daurismo in Ihrem Körper verändern kann.

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit**

#### Schwangerschaft

Sie dürfen während der Behandlung mit Daurismo nicht schwanger werden, und Sie dürfen Daurismo nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind. Daurismo kann schwere Geburtsfehler bei Kindern verursachen oder zum Tod eines ungeborenen Kindes führen.

Ihr Arzt wird Ihnen weitere Informationen zu den Auswirkungen von Daurismo auf das ungeborene Kind geben, und vor Beginn Ihrer Einnahme des Arzneimittels bei Ihnen einen Schwangerschaftstest durchführen.

Wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, wenn Sie bzw. Ihre Partnerin schwanger werden/ wird oder wenn Sie während der Behandlung und in den 30 Tagen nach der letzten Dosis Daurismo vermuten, schwanger zu sein. Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

#### Verhütung bei Frauen und Männern

##### *Frauen*

Während der Einnahme von Daurismo und für mindestens 30 Tage nach der letzten Dosis Daurismo sollten Sie stets wirksame Verhütungsmittel (zur Empfängnisverhütung) anwenden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über Verhütungsmittel, die für Sie und Ihren Partner geeignet sind.

##### *Männer*

Männer sollten während der Einnahme von Daurismo und für mindestens 30 Tage nach der letzten Dosis Daurismo stets wirksame Verhütungsmittel anwenden, einschließlich Kondome (mit einem Spermizid, falls verfügbar). Das gilt auch für Männer nach einer Vasektomie.

Spenden Sie während der Einnahme von Daurismo und mindestens für 30 Tage nach der letzten Dosis zu keinem Zeitpunkt Sperma.

#### Stillzeit

Während der Einnahme von Daurismo oder während einer Woche nach der letzten Dosis Daurismo dürfen Sie nicht stillen. Es ist nicht bekannt, ob Daurismo in die Muttermilch übergeht und Ihrem Kind schadet.

#### Fortpflanzungsfähigkeit

Daurismo kann Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit von Männern und Frauen haben. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über eine Maßnahme zum Erhalt der Fruchtbarkeit, bevor Sie Daurismo einnehmen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Wenn Sie sich während der Behandlung mit Daurismo müde fühlen, Muskelkrämpfe, Schmerzen oder Übelkeit haben (sich schlecht fühlen), seien Sie beim Führen von Kraftfahrzeugen und Bedienen von Maschinen besonders vorsichtig.

**Daurismo enthält Natrium**

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

**Daurismo enthält Lactose**

Das Arzneimittel enthält Lactose (in Milch oder Milchprodukten enthalten).

Bitte nehmen Sie Daurismo erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

**3. Wie ist Daurismo einzunehmen?**

Nehmen Sie Daurismo einmal täglich ungefähr zur gleichen Tageszeit ein. Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt eine 100-mg-Tablette einmal täglich zur Einnahme über den Mund mit oder ohne eine Mahlzeit.

Wenn Sie während der Einnahme von Daurismo bestimmte Nebenwirkungen bekommen (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“), kann Ihr Arzt Ihre Dosis verringern oder die Behandlung vorübergehend oder endgültig absetzen.

**Wenn Sie nach der Einnahme von Daurismo erbrechen müssen**

Wenn Sie nach der Einnahme einer Dosis Daurismo erbrechen müssen, nehmen Sie keine zusätzliche Dosis ein, sondern nehmen Sie die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein.

**Wenn Sie eine größere Menge von Daurismo eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie versehentlich zu viele Tabletten einnehmen, sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal. Sie benötigen möglicherweise dringende ärztliche Hilfe.

**Wenn Sie die Einnahme von Daurismo vergessen haben**

Wenn Sie die Einnahme einer Tablette vergessen, holen Sie die Einnahme nach, sobald Sie daran denken, es sei denn, seit der geplanten Einnahme sind mehr als 10 Stunden vergangen. In diesem Fall sollten Sie die Dosis auslassen. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

**Wenn Sie die Einnahme von Daurismo abbrechen**

Brechen Sie die Einnahme von Daurismo nicht ab, außer Ihr Arzt sagt es Ihnen.

Es ist wichtig, dass Sie Daurismo jeden Tag einnehmen, solange Sie es von Ihrem Arzt verordnet bekommen. Wenn Sie das Arzneimittel nicht wie von Ihrem Arzt verordnet einnehmen können oder der Meinung sind, dass sie es nicht mehr brauchen, sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

**4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Daurismo kann schwere Geburtsfehler verursachen. Es kann auch zum Tod des Babys im Mutterleib oder kurz nach der Geburt führen. Während der Behandlung mit Daurismo dürfen Sie nicht schwanger werden (siehe Abschnitt 2, „Was sollten Sie vor der Einnahme von Daurismo beachten?“).

Weitere Nebenwirkungen von Daurismo in Kombination mit Cytarabin sind:

Sehr häufig: kann mehr als 1 Behandelten von 10 betreffen

- niedriges Hämoglobin
- Blutung
- Fieber
- Übelkeit
- Appetitverlust
- Muskelschmerzen
- Müdigkeit
- verminderte Anzahl der Blutplättchen
- Durchfall
- Lungenentzündung
- veränderter Geschmackssinn
- Anschwellen der Arme und Beine
- Verstopfung
- Bauchschmerzen
- Ausschlag
- Kurzatmigkeit
- Erbrechen
- Gewichtsverlust
- verringerte Anzahl der weißen Blutkörperchen
- verringerte Anzahl einer bestimmten Sorte der weißen Blutkörperchen (Neutrophile)
- Gelenkschmerzen
- Haarausfall

Häufig: kann bis zu 1 Behandelten von 10 betreffen

- Veränderungen der elektrischen Aktivität des Herzens
- Herzklopfen
- Blutinfektion
- brennendes Gefühl beim Wasserlassen und häufiger und dringender Harndrang (können Symptome einer Harnwegsinfektion sein)
- Reizung des Mundes

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

**5. Wie ist Daurismo aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Karton nach „Verwendbar bis“ und auf der Blisterfolie oder Flasche nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn die Packung beschädigt ist oder Zeichen von Manipulation aufweist.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Daurismo enthält**

- Der Wirkstoff ist: Glasdegib.  
Daurismo 25 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält Glasdegibmaleat, entsprechend 25 mg Glasdegib.  
Daurismo 100 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält Glasdegibmaleat, entsprechend 100 mg Glasdegib.
- Die sonstigen Bestandteile sind:  
Tablettenkern: Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz, mikrokristalline Cellulose, Calciumhydrogenphosphat und Magnesiumstearat. Siehe Abschnitt 2 „Daurismo enthält Natrium“.  
Filmüberzug: Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Titandioxid, Macrogol, Triacetin, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O und Eisen(III)-oxid (nur 100-mg-Tabletten). Siehe Abschnitt 2 „Daurismo enthält Lactose“.

### **Wie Daurismo aussieht und Inhalt der Packung**

#### Daurismo 25 mg Filmtabletten

- Runde, gelbe Filmtablette mit der Prägung „Pfizer“ auf einer und „GLS 25“ auf der anderen Seite.
- Blisterpackung mit 10 Tabletten. Jede Packung enthält 60 Tabletten, entweder in 6 Blisterpackungen oder in einer Kunststoffflasche.

#### Daurismo 100 mg Filmtabletten

- Runde, hellorangefarbene Filmtablette mit der Prägung „Pfizer“ auf einer und „GLS 100“ auf der anderen Seite.
- Blisterpackung mit 10 Tabletten. Jede Packung enthält 30 Tabletten, entweder in 3 Blisterpackungen oder in einer Kunststoffflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

### **Hersteller**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Mooswaldallee 1  
79108 Freiburg Im Breisgau  
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +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 filiaal  
Tel.: +372 666 7500

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

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

**France**  
Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

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

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

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

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

**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

**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

**Κύπρος**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Latvija**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM.JJJJ.**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.