

Daurismo

▼ M R EF

Pfizer

Filmdragerad tablett 100 mg

(Tillhandahålls ej) (11 mm rund, svagt orange filmdragerad tablett med "Pfizer"präglat på ena sidan och "GLS 100" på andra sidan.)

antineoplastiska medel, övriga antineoplastiska medel

Aktiv substans:

Glasdegib

ATC-kod:

L01XJ03

Läkemedel från Pfizer omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Daurismo filmdragerad tablett 100 mg och 25 mg

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 07/2022.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

Indikationer

Daurismo i kombination med lågdos cytarabin är indicerat för behandling av nydiagnostiserad *de novo* akut myeloisk leukemi (AML) eller sekundär AML hos vuxna patienter som inte är lämpliga för standardinduktionskemoterapi.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Dosering

Daurismo ska endast förskrivas av eller under överinseende av en läkare med erfarenhet av användning av läkemedel mot cancer.

Dosering

Den rekommenderade dosen är 100 mg glasdegib en gång dagligen i kombination med cytarabin i låg dos (se avsnitt Farmakodynamik). Behandling med glasdegib ska fortsätta så länge patienten får kliniska fördelar av den.

Försenade eller bortglömda doser med glasdegib

Om en dos kräks upp ska ingen ersättningsdos administreras. Patienten ska vänta till nästa planerade dos. Om patienten glömmer att ta en dos eller om den inte tas på den vanliga tidpunkten, ska den tas så snart patienten kommer ihåg den, såvida det inte har gått mer än 10 timmar sedan den planerade doseringstiden. I sådana fall ska patienten hoppa över den bortglömda dosen. Patienten ska inte ta 2 doser samtidigt för att kompensera för den bortglömda dosen.

Dosjustering

Dosjusteringar kan krävas baserat på individuell säkerhet och tolerabilitet. Om en dosreducering krävs ska glasdegibdosen reduceras till 50 mg som tas peroralt en gång dagligen.

Dosjusterings- och hanteringsriktlinjer för specifika biverkningar finns i tabell 1, 2, 3 och 4.

Ingen justering av startdosen är nödvändig baserat på patientens ålder, etnicitet, kön eller kroppsvikt (se avsnitt Farmakokinetik).

Utvärdering och övervakning av avvikelser i laborietester och QT

Fullständig blodstatus, elektrolyter samt njur- och leverfunktion ska utvärderas innan Daurismo sätts in och minst en gång i veckan under den första månaden. Elektrolyter och njurfunktion ska övervakas en gång i månaden under hela behandlingen. Kreatinkinasnivåer (CK) i serum ska mätas innan Daurismo sätts in och därefter när det är kliniskt indicerat (t.ex. om muskeltecken och -symtom rapporteras). Elektrokardiogram (EKG) ska övervakas innan Daurismo sätts in, ungefär en vecka efter insättning och sedan en gång i månaden under de två efterföljande månaderna för att utvärdera förlängning av hjärtfrekvenskorrigerad QT (QTc). Vid onormalt EKG ska ett nytt EKG göras. Vissa patienter kan kräva mer frekvent och kontinuerlig EKG-övervakning (se avsnitt Varningar och försiktighet). Avvikelser ska hanteras omedelbart.

Tabell 1. Dosjustering och hantering vid biverkningar – förlängning av QT-intervall (korrigerad förlängning av QT-intervall vid minst 2 separata elektrokardiogram (EKG))

Biverkning: Förlängning av EKG QT	Dosjusterings- och hanteringsrekommendationer
Korrigerat QT-intervall mellan 480 och 500 ms	Utvärdera elektrolytnivåerna och sätt in ersättning om det är kliniskt indicerat. Gå igenom och justera de läkemedel som patienten står på och som har en känd förlängningseffekt på QT (se avsnitt Interaktioner). Övervaka EKG minst en gång i veckan under 2 veckor efter resolution av QT-förlängning till 480 ms eller mindre.

Korrigerat QT-intervall större än 500 ms	Utvärdera elektrolytnivåerna och sätt in ersättning om det är kliniskt indicerat. Gå igenom och justera de läkemedel som patienten står på och som har en känd förlängningseffekt på QT (se avsnitt Interaktioner). Sätt ut Daurismo. Återuppta Daurismo med en reducerad dos om 50 mg dagligen när korrigerat QT-intervall återgår till inom 30 ms från baslinjen eller till 480 ms eller mindre. Övervaka EKG minst en gång i veckan under 2 veckor efter resolution av QT-förlängning. Överväg att återuppta Daurismo om 100 mg dagligen, om en alternativ orsak till QT-förlängningen kan identifieras.
Förlängning av korrigerat QT-intervall och livshotande arytmi	Sätt ut Daurismo permanent.

Tabell 2. Dosjustering och hantering vid CK-ökningar och muskelrelaterade biverkningar

Biverkning: CK-ökningens svårighetsgrad	Rekommendationer för dosjustering och hantering
Grad 1 [CK-ökning > ULN - 2,5 x ULN]	Fortsätt med Daurismo med samma dos och övervaka CK-nivåerna varje vecka tills de har återgått till baslinjen och därefter en gång i månaden. Övervaka förändringar av muskelsymtom tills de har återgått till baslinjen. Kontrollera njurfunktionen (serumkreatinin) regelbundet och säkerställ att patienten har en adekvat vätskebalans.
Grad 2 utan nedsatt njurfunktion (serum Cr ≤ ULN) [CK-ökning > 2,5 x ULN - 5 x ULN]	Sätt ut Daurismo och övervaka CK-nivåerna varje vecka tills de har återgått till baslinjen. Övervaka förändringar av muskelsymtom tills de har återgått till baslinjen. Efter resolution ska Daurismo återupptas med samma dosnivå och CK ska därefter mätas varje månad. Kontrollera njurfunktionen (serumkreatinin) regelbundet och säkerställ att patienten har en adekvat vätskebalans. Om symtomen återkommer ska Daurismo sättas ut tills de har återgått till baslinjen. Sätt in Daurismo på nytt med en dos om 50 mg dagligen och följ samma övervakningsrekommendationer. Överväg att sätta ut Daurismo permanent om symtomen kvarstår.
Grad 3 eller 4 utan nedsatt njurfunktion (serum Cr ≤ ULN) [Grad 3 (CK-ökning > 5 x ULN - 10 x ULN)]	Sätt ut Daurismo och övervaka CK-nivåerna varje vecka tills de har återgått till baslinjen. Övervaka förändringar av muskelsymtom tills de har återgått till baslinjen.

[Grad 4 (CK-ökning > 10 x ULN)]	Kontrollera njurfunktionen (serumkreatinin) regelbundet och säkerställ att patienten har en adekvat vätskebalans. Överväg att återuppta Daurismo om 50 mg dagligen om njurfunktionen inte är nedsatt och CK återgår till baslinjenivån. CK-nivåerna bör mätas varje vecka under 2 månader efter återinsättning av Daurismo och därefter varje månad.
Grad 2, 3 eller 4 med nedsatt njurfunktion (serum Cr > ULN per CTCAE 4.0)	Om njurfunktionen är nedsatt ska Daurismo sättas ut och man ska säkerställa att patienten har en adekvat vätskebalans. Utvärdera andra sekundära orsaker till nedsatt njurfunktion. Övervaka CK och kreatininnivåerna i serum varje vecka tills de har återgått till baslinjen. Övervaka förändringar av muskelsymtom tills de har återgått till baslinjen. Om CK och kreatininnivåerna i serum återgår till baslinjen ska man överväga att återuppta Daurismo med en dos om 50 mg dagligen och mäta CK-nivåerna varje vecka under 2 månader och därefter varje månad. Annars ska behandlingen sättas ut permanent.

Förkortningar: CK=kreatinkinas; Cr=kreatinin; ULN=övre normalgräns; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Tabell 3. Dosjustering och hantering vid biverkningar – hematologisk toxicitet

Biverkning: Hematologisk toxicitet	Rekommendationer för dosjustering och hantering	
Färre trombocyter än $10 \times 10^9/l$ i mer än 42 dagar vid frånvaro av sjukdom	Sätt ut Daurismo och cytarabin i låg dos permanent.	
Neutrofilantal lägre än $0,5 \times 10^9/l$ i mer än 42 dagar vid frånvaro av sjukdom	Sätt ut Daurismo och cytarabin i låg dos permanent.	

Tabell 4. Dosjustering och hantering vid biverkningar – icke-hematologisk toxicitet

Biverkning: Icke-hematologisk toxicitet	Rekommendationer för dosjustering och hantering
	Om biverkningen kan kopplas till cytarabin i låg dos och inte till Daurismo kan den låga cytarabindosen justeras medan Daurismos dosering kvarstår.
Grad 3*	Sätt ut Daurismo och/eller cytarabin i låg dos tills symtomen förbättras till grad ≤ 1 eller återgår till baslinjen. Återuppta Daurismo med samma dosnivå eller med en reducerad dos om 50 mg.

	Återuppta cytarabin i låg dos med samma dosnivå eller med en reducerad dos om 15 mg eller 10 mg. Om toxicitet uppstår på nytt ska Daurismo och/eller cytarabin i låg dos sättas ut permanent.
Grad 4*	Sätt ut Daurismo tills symtomen förbättras till grad $\leq$ 1 eller återgår till baslinjen. Efter återhämtning ska Daurismo återupptas med en dos om 50 mg eller så ska behandlingen sättas ut permanent, beroende på vad förskrivaren anser vara lämpligt.

* Gradindelning enligt CTCAE 4.0: Grad 1 är lindrig, grad 2 är måttlig, grad 3 är svår, grad 4 är livshotande. Om ett beslut fattas om att permanent sätta ut cytarabin i låg dos ska även Daurismo sättas ut, såvida inte den enskilda patienten får kliniska fördelar av och tolererar behandlingen med Daurismo.
Förkortningar: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Dosjustering för samtidig användning av måttliga CYP3A4-inducerare

Samtidig användning av Daurismo och måttliga CYP3A4-inducerare ska undvikas. Om samtidig användning av måttliga CYP3A4-inducerare inte kan undvikas, ska dosen av Daurismo ökas beroende på toleransen, i enlighet med tabell 5. När den måttliga CYP3A4-induceraren har varit utsatt i 7 dagar ska man återuppta den dos Daurismo som togs innan den måttliga CYP3A4-induceraren sattes in (se avsnitt Interaktioner).

Tabell 5. Rekommendationer för dosjustering av Daurismo vid samtidig användning av måttliga CYP3A4-inducerare

Nuvarande dos	Justerad dos
100 mg peroralt en gång dagligen	200 mg peroralt en gång dagligen
50 mg peroralt en gång dagligen	100 mg peroralt en gång dagligen

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Inga dosjusteringar rekommenderas för patienter med lindrigt, måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Farmakokinetik).

Nedsatt njurfunktion

Inga dosjusteringar rekommenderas för patienter med lindrigt, måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion. Inga data finns tillgängliga om patienter som behöver hemodialys (se avsnitt Farmakokinetik).

Äldre (≥ 65 år)

Inga dosjusteringar för äldre patienter krävs (se avsnitt Farmakokinetik.).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Daurismo för den pediatrika populationen (< 18 år) har inte fastställts. Daurismo ska inte användas i den pediatrika populationen eftersom det inte finns några förväntade signifikanta behandlingsfördelar jämfört med befintliga behandlingar för pediatrika patienter (se avsnitt Farmakodynamik.).

Administreringssätt

Daurismo är avsett för oral användning. Det kan tas med eller utan mat.

Patienterna ska uppmanas att ta dosen vid ungefär samma tid varje dag.

Varningar och försiktighet

Embryofetal toxicitet

Baserat på verkningsmekanismen och resultat från studier av embryofetal utvecklingstoxicitet hos djur kan Daurismo orsaka embryofetal död eller allvarliga medfödda missbildningar när läkemedlet administreras till en gravid kvinna. Gravida kvinnor ska informeras om den potentiella risken för fostret (se avsnitt Fertilitet, graviditet och amning).

Daurismo ska inte användas under graviditet eller hos fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Graviditetsstatus hos fertila, kvinnliga patienter ska verifieras innan behandling med Daurismo påbörjas. Fertila kvinnor ska uppmanas att alltid använda effektiva preventivmedel under behandling med Daurismo och i minst 30 dagar efter den sista dosen (se avsnitt Fertilitet, graviditet och amning).

Män

Glasdegib kan förekomma i sperma. Manliga patienter med kvinnliga partner ska informeras om den potentiella risken för exponering via sperma och uppmanas att alltid använda effektiva preventivmedel, inklusive kondom (med spermiedödande medel om sådana finns tillgängliga), även efter en vasktomi, för att undvika att en gravid partner eller en fertil kvinnlig partner exponeras, under behandling med Daurismo och i minst 30 dagar efter den sista dosen (se avsnitt Fertilitet, graviditet och amning).

Om en kvinnlig patient eller en kvinnlig partner till en manlig patient blir gravid eller misstänks vara gravid under behandling med Daurismo eller 30 dagar efter den sista dosen, ska paret omedelbart informera sjukvårdspersonal (se avsnitt Fertilitet, graviditet och amning).

Baserat på prekliniska säkerhetsresultat kan glasdegib potentiellt hämma fortplantningsfunktionen hos män. Män bör söka rådgivning avseende fertilitetsbevarande åtgärder före behandling med Daurismo (se avsnitt Fertilitet, graviditet och amning).

Förlängning av QT-intervall

I en randomiserad studie (studie 1) av patienter med AML och högrisk-MDS (myelodysplastiskt syndrom), vilka behandlades med Daurismo i kombination med cytarabin i låg dos jämfört med endast cytarabin i låg dos, rapporterades förlängning av EKG QT av grad 3/4 hos 3,5 % av patienterna som behandlades med Daurismo i kombination med cytarabin i låg dos jämfört med 2,4 % i gruppen med endast cytarabin i låg dos.

Elektrolyter ska utvärderas innan Daurismo sätts in, minst en gång i veckan under den första månaden och sedan en gång i månaden under hela behandlingen. Elektrolytavvikelser ska korrigeras.

Övriga läkemedel som patienten står på ska utvärderas. För läkemedel som har kända förlängningseffekter på QT och/eller stark CYP3A4-hämningspotential ska alternativ övervägas.

EKG ska övervakas innan Daurismo sätts in, ungefär en vecka efter insättningen och sedan en gång i månaden under de efterföljande två månaderna för utvärdering beträffande QTc-förlängning. För patienter med medfött långt QT-syndrom, hjärtsvikt eller elektrolytavvikelser samt för patienter som tar läkemedel med känd förlängningseffekt på QT, rekommenderas en mer frekvent EKG-övervakning. Vid onormalt EKG ska ett nytt EKG göras. Avvikelser ska hanteras omedelbart och dosjusteringar bör övervägas (se avsnitt Dosering och Interaktioner).

Muskelrelaterade biverkningar

I studie 1 observerades muskelspasmer hos 22,6 % av patienterna som behandlades med Daurismo i kombination med cytarabin i låg dos jämfört med 4,8 % i gruppen med endast cytarabin i låg dos.

Alla patienter som påbörjar behandling med Daurismo måste informeras om risken för muskelrelaterade biverkningar. De ska instrueras att omedelbart rapportera all oförklarlig muskelsmärta, ömhet eller svaghet som uppstår under behandling med Daurismo eller om symtomen kvarstår efter att behandlingen satts ut.

CK-nivåerna i serum ska mätas innan Daurismo sätts in och därefter när det är kliniskt indicerat (t.ex. om muskeltecken och -symtom rapporteras). Höggradig CK-höjning bör hanteras enligt aktuella standarder för sjukvården och lämpliga behandlingsriktlinjer bör följas. Rekommendationer för dosjustering och hantering ska följas (se avsnitt Dosering).

Nedsatt njurfunktion

Patienter som redan har nedsatt njurfunktion eller riskfaktorer för njurdysfunktion ska övervakas noggrant. Njurfunktionen ska utvärderas innan behandlingen påbörjas och minst en gång i veckan under första månaden vid behandling med Daurismo. Elektrolyter och njurfunktion ska övervakas en gång i månaden under hela behandlingen (se avsnitt Dosering).

Hjälpämnen

Laktosintolerans

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Interaktioner

Effekter av andra läkemedel på farmakokinetiken hos glasdegib

In vitro står CYP3A4 för den största delen av nedbrytningen av glasdegib och bidrar till bildandet av andra mindre oxidativa metaboliter, medan CYP2C8 och UGT1A9 spelar en mindre roll i metabolismen för glasdegib.

Substanter som kan öka koncentrationen av glasdegib i plasma

CYP3A4-hämmare

Ketokonazol, en stark CYP3A4-hämmare, med en dos om 400 mg en gång dagligen i 7 dagar, ökade medelvärdet för arean under kurvan (AUC_{inf}) 2,4-faldigt och den högsta plasmakoncentrationen (C_{max}) med 40 % av en enskild oral dos om 200 mg glasdegib hos friska försökspersoner. Försiktighet bör iakttas vid samtidig administrering av starka CYP3A4-hämmare (t.ex. boceprevir, kobicistat, konivaptan, itraconazol,

ketokonazol, posakonazol, telaprevir, troleandomycin, vorikonazol, ritonavir, grapefrukt eller grapefruktjuice) eftersom en ökning av glasdegibkoncentrationen i plasma kan förekomma. Om möjligt rekommenderas ett alternativt samtidigt administrerat läkemedel, med ingen eller minimal CYP3A4-hämningspotential (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Läkemedel som påverkar gastriskt pH

Samtidig administrering av en enskild glasdegibdos om 100 mg under fastande förhållanden med flera doser av protonpumpshämmaren (PPI) rabeprazol resulterade inte i någon förändring av glasdegibexponeringen i plasma (AUC_{inf} -förhållande: 100,6 %). Samtidig administrering av glasdegib med syrereducerande medel (inklusive PPI:er, H_2 -receptorantagonister och lokalverkande antacida) är tillåten.

Substanser som kan minska koncentrationen av glasdegib i plasma

CYP3A4-inducerare

Rifampicin, en stark CYP3A4-inducerare, administrerad med en dos om 600 mg en gång dagligen i 11 dagar, minskade medelvärde för AUC_{inf} med 70 % och C_{max} med 35 % av en enskild dos om 100 mg glasdegib hos friska försökspersoner. Samtidig användning av starka CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenytoin och johannesört) ska undvikas, eftersom det är troligt att dessa minskar glasdegibkoncentrationen i plasma.

Simuleringar med fysiologibaserade farmakokinetiska modeller tyder på att samtidig administrering av efavirenz (en måttlig CYP3A4-inducerare) och glasdegib minskade glasdegibs AUC_{inf} med 55 % och C_{max} med 25 %. Samtidig användning av måttliga CYP3A4-inducerare (t.ex. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcillin) ska undvikas, eftersom de också kan reducera glasdegibkoncentrationen i plasma (se avsnitt Varningar och försiktighet). Om samtidig användning av måttliga CYP3A4-inducerare inte kan undvikas, ska dosen av Daurismo höjas (se avsnitt Dosering).

Effekt av glasdegib på farmakokinetiken hos andra läkemedel

Farmakodynamiska interaktioner

Läkemedel med känd effekt av att förlänga QT-intervallet

Glasdegib kan förlänga QT-intervallet. Därför ska samtidig användning av glasdegib och andra läkemedel som har en känd förlängningseffekt på QT-intervallet eller som kan inducera torsade de pointes, övervägas noggrant (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

Farmakokinetiska interaktioner

Läkemedelstransportörer

In vitro-studier tyder på att glasdegib potentiellt kan hämma transport medierad av P-glykoprotein (P-gp, magtarmkanalen) och bröstcancerresistensprotein (BCRP, systemiskt och i magtarmkanalen) vid kliniskt relevanta koncentrationer. Därför ska P-gp- (t.ex. digoxin) och BCRP-substrat med smalt terapeutiskt index användas med försiktighet i kombination med glasdegib.

In vitro-studier av transportörhämning

In vitro-studier tyder på att glasdegib potentiellt kan hämma (MATE)1 och MATE2K vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Graviditet

Fertila kvinnor/preventivmedel hos män och kvinnor

Om Daurismo används av fertila kvinnor ska de uppmanas att undvika graviditet. Graviditetsstatus hos fertila, kvinnliga patienter ska verifieras innan behandling påbörjas. Om en patient blir gravid när hon tar Daurismo, ska hon informeras om den potentiella risken för fostret.

Baserat på verkningsmekanismen och resultat från studier av embryofetal utveckling hos djur kan Daurismo orsaka skador på fostret, när läkemedlet administreras till en gravid kvinna. Fertila kvinnor som får detta läkemedel ska alltid använda effektiva preventivmedel under behandling med Daurismo och i minst 30 dagar efter den sista dosen. Om en kvinnlig patient blir gravid eller misstänks vara gravid under behandling med Daurismo eller 30 dagar efter den sista dosen, ska hon omedelbart informera sjukvårdspersonal (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Män

Glasdegib kan förekomma i sperma. Manliga patienter ska inte donera sperma under behandling med Daurismo och i minst 30 dagar efter den sista dosen. Manliga patienter med kvinnliga partner ska informeras om den potentiella risken för exponering via sperma och uppmanas att alltid använda effektiva preventivmedel, inklusive kondom (med spermiedödande medel om sådana finns tillgängliga), även efter en vasktomi, för att undvika att en gravid partner eller en fertil kvinnlig partner exponeras, under behandling med Daurismo och i minst 30 dagar efter den sista dosen. Manliga patienter måste omedelbart informera sjukvårdspersonal om deras kvinnliga partner blir gravid under behandlingen med Daurismo eller inom 30 dagar efter den sista dosen (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Graviditet

Det finns inga data från användning av Daurismo hos gravida kvinnor. Baserat på verkningsmekanismen och resultat från studier av embryofetal utvecklingstoxicitet hos djur kan glasdegib orsaka skador på fostret, när läkemedlet administreras till en gravid kvinna (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Daurismo ska inte användas under graviditet eller hos fertila kvinnor som inte använder preventivmedel (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Amning

Inga studier har utförts på människor för att undersöka glasdegibs effekter på mjölkproduktionen, om det återfinns i bröstmjölken eller dess effekter på det ammade barnet. Det är okänt om glasdegib och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Med tanke på risken för att glasdegib kan ge ammade barn allvarliga biverkningar, rekommenderas inte amning under behandling med Daurismo och i minst en vecka efter den sista dosen (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Fertilitet

Baserat på prekliniska säkerhetsdata kan glasdegib potentiellt orsaka nedsatt fortplantningsfunktion hos män. Män bör söka rådgivning avseende fertilitetsbevarande åtgärder före behandling med Daurismo. Baserat på verkningsmekanismen kan Daurismo ha en negativ inverkan på fertiliteten hos kvinnor (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Trafik

Daurismo har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter som under behandlingen med Daurismo upplever trötthet (fatigue) eller andra symtom (t.ex. muskelkramper, smärta,

illamående) som påverkar förmågan att reagera normalt, ska dock vara försiktiga när de framför fordon eller använder maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den övergripande säkerhetsprofilen för Daurismo baseras på data från kliniska studier, inklusive studie 1 som utfördes på 84 patienter med AML (N = 75) och högrisk-MDS (N = 9). Medianexponeringen för Daurismo över hela datauppsättningen var 75,5 dagar.

De mest frekvent ($\geq 20\%$) rapporterade biverkningarna hos patienter som fick Daurismo var anemi (45,2 %), blödningar (45,2 %), febril neutropeni (35,7 %), illamående (35,7 %), minskad aptit (33,3 %), trötthet (fatigue) (30,9 %), muskelspasmer (30,9 %), trombocytopeni (30,9 %), pyrexia (29,7 %), diarré (28,5 %), pneumoni (28,5 %), dysgeusi (26,1 %), perifert ödem (26,1 %), förstoppning (25,0 %), buksmärta (25,0 %), utslag (25,0 %), dyspné (25,0 %), kräkningar (21,4 %) och viktminskning (20,2 %).

De mest frekvent rapporterade biverkningarna som ledde till dosreduceringar hos patienter som fick Daurismo var muskelspasmer (4,7 %), trötthet (fatigue) (3,5 %), febril neutropeni (3,5 %), anemi (2,3 %), trombocytopeni (2,3 %) och elektrokardiogram med förlängt QT (2,3 %). De mest frekvent rapporterade allvarliga biverkningarna som ledde till permanent utsättning hos patienter som fick Daurismo var pneumoni (5,9 %), febril neutropeni (3,5 %) och illamående (2,3 %).

Tabell över biverkningar

Tabell 6 innehåller biverkningar som rapporterats med Daurismo. Biverkningarna redovisas per organsystemklass och frekvenskategori. Frekvenskategorierna definieras som följer: mycket vanliga ($\geq 1/10$) och vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$). Inom varje frekvenskategori presenteras biverkningarna i fallande ordning för alla gradfrekvenser.

Tabell 6: Biverkningar som rapporterats i kliniska studier (N = 84)

Organsystemklass	Föredragen term	Alla grader		
		Frekvens	Alla grader (%)	Grad ≥ 3 (%)
Infektioner och infestationer	Pneumoni	Mycket vanlig	28,5	23,8
	Sepsis	Vanlig	5,9	5,9
	Urinvägsinfektion	Vanlig	5,9	1,1
Blodet och lymfsystemet	Anemi	Mycket vanlig	45,2	41,6
	Febril neutropeni	Mycket vanlig	35,7	35,7
	Trombocytopeni	Mycket vanlig	30,9	30,9
	Neutropeni		15,4	11,9
Metabolism och nutrition	Minskad aptit	Mycket vanlig	33,3	3,5
	Dysgeusi ^a	Mycket vanlig	26,1	0,0

Organsystemklass	Föredragen term	Alla grader		
		Frekvens	Alla grader (%)	Grad ≥ 3 (%)
Centrala och perifera nervsystemet				
Hjärtat	Elektrokardiogram med förlängt QT ^b Förmaksflimmer	Vanlig	8,3	3,5
		Vanlig	7,1	2,3
Blodkärl	Blödningar ^c	Mycket vanlig	45,2	11,9
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné	Mycket vanlig	25,0	7,1
Magtarmkanalen	Illamående	Mycket vanlig	35,7	2,3
		Mycket vanlig	28,5	4,7
	Diarré	Mycket vanlig	25,0	1,1
		Mycket vanlig	25,0	0,0
	Förstoppning	Mycket vanlig	21,4	2,3
		Vanlig		
	Buksmärta ^d Kräkningar		4,7	0,0
	Stomatit			
Hud och subkutan vävnad	Utslag ^e	Mycket vanlig	25,0	2,3
	Alopeci	Mycket vanlig	10,7	0,0
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelspasmer ^f	Mycket vanlig	30,9	5,9
	Artralgi	Mycket vanlig	11,9	0,0
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet (fatigue)	Mycket vanlig	30,9	14,2
		Mycket vanlig		
	Viktninskning	Mycket vanlig	20,2	2,3
		Mycket vanlig		
	Pyrexia		29,7	2,3
	Perifert ödem		26,1	0,0
Undersökningar	Minskat antal trombocyter	Mycket vanlig	16,6	16,6
		Mycket vanlig		
	Minskat antal vita blodkroppar	Mycket vanlig	15,4	13,0
	Minskat antal neutrofiler		13,0	13,0

^a. Dysgeusi inkluderar följande föredragna termer: dysgeusi, ageusi.

^b. Elektrokardiogram med förlängt QT inkluderar följande föredragna termer: elektrokardiogram med förlängt QT, kammartakykardi.

^c. Blödningar inkluderar följande föredragna termer: petekier, epistaxis, kontusion, hematoma, intrakraniell blödning, purpura, rektal blödning, anal blödning, ekkymos, blödning i magtarmkanalen, blödande tandkött, hematuri, blödning, blödning i munnen, cerebral blödning, konjunktival blödning, kontusion på öga, blödning i öga, magsäcksblödning, hematemes, hemoptys, hemorroidal blödning, hematoma på

implantationsställe, blåmärken på injektionsställe, retroperitonealt hematom, subaraknoidal blödning, trombotisk trombocytopen purpura, blödning i trakea, uretral blödning.

^d. Buksmärta inkluderar följande föredragna termer: buksmärta, övre buksmärta, nedre buksmärta.

^e. Utslag inkluderar följande föredragna termer: erytem, pruritus, utslag, makulärt utslag, makulopapulärt utslag, kliande utslag.

^f. Muskelspasmer inkluderar följande föredragna termer: ofrivilliga muskelsammandragningar, muskelspasmer, spänd muskel, muskuloskeletal smärta, myalgi.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Muskelspasmer

I studie 1 rapporterades muskelspasmer (alla grader) hos 22,6 % av patienterna i gruppen som behandlades med Daurismo i kombination med cytarabin i låg dos jämfört med 4,8 % i gruppen med endast cytarabin i låg dos. Muskelspasmer av graderna 3 och 4 rapporterades hos 4,7 % av patienterna i gruppen som behandlades med Daurismo i kombination med cytarabin i låg dos jämfört med ingen i gruppen med endast cytarabin i låg dos.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Det finns inget särskilt antidot för Daurismo. Hantering av överdos av Daurismo ska innefatta symtomatisk behandling och EKG-övervakning.

Glasdegib har i kliniska studier administrerats upp till en dos om 640 mg/dag. De dosbegränsande toxiciteterna som rapporterades var illamående, kräkningar, dehydrering, hypotension, trötthet (fatigue), yrsel, hypoxi, vätskeutgjutning i lungsäcken och perifert ödem.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Glasdegib är en hämmare av Hedgehog (Hh)-signaltransduktionsvägen som binder till Smoothed (SMO), ett transmembranprotein, vilket leder till minskad aktivitet hos gliomassocierade onkogen (GLI) transkriptionsfaktorer och signalering nedströms längs signalvägen. Hh-signalvägssignalering krävs för att bibehålla en population av leukemiska stamceller (LSC) och glasdegib som binder till och hämmar SMO reducerar således GLI1-nivåerna i AML-celler samt AML-cellers leukemiska initieringspotential. Hh-signalvägssignalering påverkar även resistans mot kemoterapi och målinriktad behandling. I en preklinisk modell av AML kunde glasdegib i kombination med cytarabin i låg dos hämma tumörstorleksökningar i större utsträckning än endast glasdegib eller cytarabin i låg dos. Det finns dock ingen fullständig kunskap om kombinationens verkningsmekanism.

Förlängning av intervall för hjärtfrekvenskorrigerad QT (QTc) har observerats hos patienter som behandlas med Daurismo med en supratherapeutisk dos om > 270 mg. Effekten av glasdegibadministrering på korrigerat QT-intervall utvärderades på 36 friska försökspersoner i en randomiserad, dubbelblind 4-vägsöverkorsningsstudie med enkeldos som kontrollerades med placebo och en öppen arm med moxifloxacin. Vid terapeutiska plasmakoncentrationer (som uppnåddes med en enkeldos om 150 mg) var den största placebo- och baslinjejusterade korrigerade QT-intervallsförändringen 8,03 ms (90 % KI: 5,85; 10,22 ms). Vid ungefär två gånger den terapeutiska koncentrationen (supratherapeutisk, uppnådd med en enkeldos om 300 mg) var QTc-förändringen 13,43 ms (95 % KI: 11,25; 15,61 ms). Moxifloxacin (400 mg), som användes som en positiv kontroll, visade en genomsnittlig QTc-förändring på 13,87 ms jämfört med baslinjen. Ingen av försökspersonerna uppfyllde kategoriska kriterier för absolut korrigerat QT-intervall om ≥ 480 ms eller ökning av korrigerat QT-intervall på ≥ 30 ms jämfört med baslinjen efter att ha fått någon av behandlingarna. Ingen av EKG-avvikelserna ansågs vara kliniskt signifikanta och rapporterades inte heller som biverkningar av prövaren (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Dessutom samlades seriell EKG in i triplikat efter en enkel och multipel dos för att utvärdera effekten av glasdegib som monoterapi på korrigerat QT-intervall hos 70 patienter med avancerad cancer (5 mg till 640 mg en gång dagligen). Baserat på exponering-responsanalysen var den uppskattade genomsnittsförändringen av QTc jämfört med baslinjen 5,30 ms (95 % KI: 4,40; 6,24 ms) vid genomsnittligt observerat $C_{\max}$ vid steady state efter administrering av den rekommenderade glasdegibdosen om 100 mg en gång dagligen.

Klinisk effekt och säkerhet

Daurismo i kombination med cytarabin i låg dos undersöktes i en randomiserad, öppen multicenterstudie i fas 2 (studie 1) där totalt 132 patienter studerades, inklusive 116 patienter med tidigare obehandlad *de novo* AML eller sekundär AML, som inte var lämpliga för intensiv kemoterapi, vilket definierades som att patienterna uppfyllde minst ett av följande kriterier: a) ålder > 75 år, b) allvarlig hjärtsjukdom, c) funktionsstatus 2 enligt ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) vid baslinjen eller d) serumkreatinin > 1,3 mg/dl vid baslinjen. Patienterna randomiserades 2:1 till att få Daurismo (100 mg peroralt en gång dagligen) med cytarabin i låg dos (20 mg subkutant två gånger dagligen, dag 1 till 10 i 28-dagarscykeln) (n = 78) eller endast cytarabin i låg dos (n = 38) i 28-dagarscykler tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet uppnåddes. Patienterna stratifierades vid randomisering genom prognostisk riskfaktor (bra/medelbra eller dålig) baserat på cytogenetik.

Demografi och sjukdomsegenskaper vid baslinjen visas i tabell 7. De två behandlingsgrupperna var generellt balanserade avseende demografi och sjukdomsegenskaper vid baslinjen. I båda grupperna hade 40 % av AML-patienterna dålig cytogenetisk risk och 60 % hade bra/medelbra cytogenetisk risk.

Effekten fastställdes som en förbättring av den totala överlevnaden (OS, definierat från randomiseringsdatumet till dödsfall, oavsett orsak) i gruppen med Daurismo i kombination med cytarabin i låg dos jämfört med gruppen med endast cytarabin i låg dos. Efter en medianuppföljning på ungefär 20 månader med observerade dödsfall på 81 % var gruppen med Daurismo i kombination med cytarabin i låg dos överlägsen gruppen med endast cytarabin i låg dos för AML-patienter (figur 1). Effektnesultatet visas i tabell 8.

Tabell 7. Demografi och sjukdomsegenskaper vid baslinjen hos patienter med AML

Demografi och sjukdomsegenskaper	Daurismo med cytarabin i låg dos (N = 78)	Endast cytarabin i låg dos (N = 38)
Demografi		
Ålder Median (lägsta, högsta) (år) ≥ 75 år N (%)	77 (64; 92) 48 (62)	76 (58; 83) 23 (61)
Kön, N (%) Man Kvinna	59 (76) 19 (24)	23 (61) 15 (39)
Etnicitet, N (%) Vit Svart eller afroamerikan Asiat	75 (96) 1 (1) 2 (3)	38 (100) 0 (0) 0 (0)
Sjukdomsegenskaper		
Sjukdomshistorik, N (%) <i>De novo</i> AML Sekundär AML	38 (49) 40 (51)	18 (47) 20 (53)
Tidigare användning av hypometylerande medel (decitabin eller azacitidin), N (%)	11 (14)	6 (16)
ECOG PS^a, N (%) 0 till 1 2	36 (46) 41 (53)	20 (53) 18 (47)
Cytogenetisk riskstatus, N (%) Bra/medelbra Dålig	49 (63) 29 (37)	21 (55) 17 (45)
Allvarlig hjärtsjukdom vid baslinjen, N (%)	52 (67)	20 (53)
Serumkreatinin > 1,3 mg/dl vid baslinjen N (%)	15 (19)	5 (13)

Förkortningar: AML = akut myeloisk leukemi; ECOG PS = funktionsstatus enligt Eastern Cooperative Oncology Group; N = antal patienter.

^a. ECOG PS vid baslinjen rapporterades inte för en patient i gruppen med Daurismo i kombination med cytarabin i låg dos.

Tabell 8. Effektnesultat för AML från studie 1

Resultatmått/studiepopulation	Daurismo med cytarabin i låg dos	Endast cytarabin i låg dos
OS hos studiepopulationen med AML	N = 78	N = 38
Medianöverlevnad, månader (95 % KI)	8,3 (4,7; 12,2)	4,3 (1,9; 5,7)

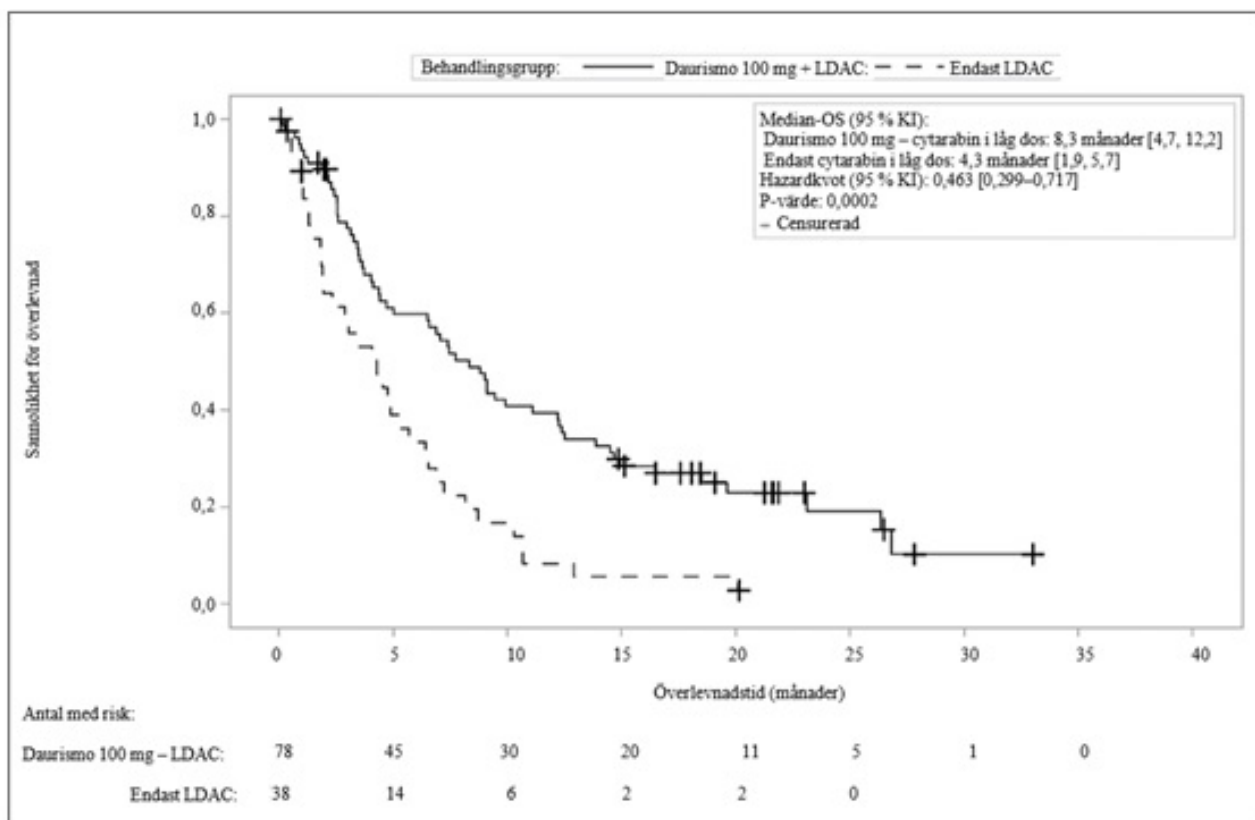
Resultatmått/studiepopulation	Daurismo med cytarabin i låg dos	Endast cytarabin i låg dos
Hazardkvot (95 % KI) a	0,463 (0,299; 0,717)	
p-värde ^b	0,0002	
OS hos studiepopulationen med <i>de novo</i> AML	N = 38	N = 18
Medianöverlevnad, månader (95 % KI)	6,6 (3,7; 12,4)	4,3 (1,3; 10,7)
Hazardkvot (95 % KI) a	0,670 (0,362; 1,239)	
p-värde ^b	0,0991	
OS hos studiepopulationen med sekundär AML	N = 40	N = 20
Medianöverlevnad, månader (95 % KI)	9,1 (4,4; 16,5)	4,1 (1,5; 6,4)
Hazardkvot (95 % KI) a	0,287 (0,151; 0,548)	
p-värde ^b	< 0,0001	
Gruppen med bra/medelbra cytogenetisk risk	N = 49	N = 21
Medianöverlevnad, månader (95 % KI)	11,1 (7,1; 14,9)	4,4 (1,8; 8,7)
Hazardkvot (95 % KI) a	0,417 (0,233; 0,744)	
p-värde ^b	0,0011	
Gruppen med dålig cytogenetisk risk	N = 29	N = 17
Medianöverlevnad, månader (95 % KI)	4,4 (3,4; 9,1)	3,1 (1,1; 6,4)
Hazardkvot (95 % KI) a	0,528 (0,273; 1,022)	
p-värde ^b	0,0269	

Förkortningar: AML = akut myeloisk leukemi; KI = konfidensintervall; N = antal patienter; OS = total överlevnad.

^a. Hazardkvot (Daurismo i kombination med cytarabin i låg dos/enda st cytarabin i låg dos) baserad på Cox proportionella hazardmodeller stratifierade efter prognosstratum.

^b. Ensidigt p-värde från stratifierat log-rank-test baserat på cytogenetisk risk.

Figur 1. Kaplan-Meier-diagram över total överlevnad för AML-patienter



Förkortningar: KI = konfidensintervall; LDAC = cytarabin i låg dos; OS = total överlevnad.
 Förbättring av OS var konsekvent mellan de förspecifierade undergrupperna efter cytogenetisk risk.

Baserat på prövarrapporterad respons uppnåddes en numeriskt högre frekvens för fullständig respons (CR) (definierat som absolut neutrofilantal $\geq 1\,000/\mu\text{l}$, trombocytantal $\geq 100\,000/\mu\text{l}$, $< 5\%$ benmärgsblaster, transfusionsoberoende och frånvaro av extramedullär sjukdom) hos AML-patienter i gruppen med Daurismo i kombination med cytarabin i låg dos (17,9 % [95 % KI: 9,4 %; 26,5 %]) jämfört med gruppen med endast cytarabin i låg dos (2,6 % [95 % KI: 0,0 %; 7,7 %]).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Daurismo för alla undergrupper av den pediatrika populationen för behandling av AML (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

Farmakokinetik

Absorption

Efter en enkeldos om 100 mg glasdegib uppnås toppkoncentration i plasma snabbt med ett medianvärde för T_{max} på 2 timmar. Efter upprepade doser om 100 mg en gång dagligen till steady state, varierade medianvärdet för T_{max} för glasdegib mellan ungefär 1,3 timmar och 1,8 timmar.

Effekt av föda

Efter oral administrering av glasdegibtabletter är medelvärdet för absolut biotillgänglighet 77,1 % jämfört med intravenös administrering. Administrering av glasdegib med en måltid med hög fetthalt och hög kalorihalt resulterade i en 16 % lägre exponering (AUC_{inf}) jämfört med att fasta under natten. Effekten av

föda på farmakokinetiken hos glasdegib anses inte vara kliniskt relevant. Glasdegib kan administreras med eller utan mat.

Efter en glasdegibdosing om 100 mg en gång dagligen var medelvärdet (variationskoefficient, %CV) för glasdegibs $C_{\max}$ 1 252 ng/ml (44 %) och AUC_{τ} var 17 210 ng•timmar/ml (54 %) hos patienter med cancer.

Distribution

Glasdegib är till 91 % bundet till humana plasmaproteiner *in vitro*. Medelvärdet (%CV) för den skenbara distributionsvolymen (V_z/F) var 188 (20) liter efter en enkeldos om 100 mg glasdegib hos patienter med hematologiska maligniteter.

Metabolism

De primära metaboliska vägarna för glasdegib utgjordes av N-demetylering, glukuronidering, oxidering och dehydrogenering. I plasma stod N-desmetyl- och N-glukuronidmetabolerna av glasdegib för 7,9 % respektive 7,2 % av den cirkulerande radioaktiviteten. Andra metaboliter i plasma stod var och en för < 5 % av den cirkulerande radioaktiviteten.

In vitro-interaktionsstudier

CYP-hämning och CYP-inducering in vitro

In vitro-studier tyder på att glasdegib inte är en hämmare av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 och CYP3A4/5 vid kliniskt relevanta koncentrationer. *In vitro*-studier tyder på att glasdegib inte är en inducerare av CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4 vid kliniskt relevanta koncentrationer.

In vitro-studier av UGT-hämning

In vitro-studier tyder på att glasdegib inte är en hämmare av uridindifosfat-glukuronyltransferas (UGT)1A4, UGT1A6, UGT2B7 och UGT2B15 vid kliniskt relevanta koncentrationer. Glasdegib kan potentiellt hämma UGT1A1, och eventuellt UGT1A9, men kliniskt relevanta interaktioner med andra läkemedel förväntas inte.

In vitro-studier av hämning av organiska anjon- och katjontransportörer

In vitro-studier tyder på att glasdegib inte är en hämmare av organisk anjontransporterande polypeptid (OATP)1B1, OATP1B3, organisk anjontransportör (OAT)1, OAT3 eller organisk katjontransportör (OCT)2 vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Eliminering

Medelvärdet ($\pm$ SD) för plasmahalveringstiden för glasdegib var $17,4 \pm 3,7$ timmar efter en enkeldos om 100 mg glasdegib hos patienter. Det geometriska medelvärdet för oral clearance efter flera doser var 6,45 l/timme. Efter oral administrering av en radioaktivt märkt dos om 100 mg glasdegib hos friska försökspersoner återfanns i genomsnitt 48,9 % respektive 41,7 % av den doserade radioaktiviteten i urin och avföring. Det övergripande medelvärdet för massbalansen av den doserade radioaktiviteten i utsöndringen var 90,6 %. Oförändrad glasdegib var den största komponenten i human plasma och stod för 69,4 % av den totala mängden läkemedelsrelaterat material. Oförändrad glasdegib som återfanns i urin och avföring stod för 17,2 % respektive 19,5 % av dosen.

Linjäritet/icke-linjäritet

Den systemiska steady state-exponeringen av glasdegib ($C_{\max}$ och AUC_{τ}) ökade på ett dosproportionerligt sätt över ett doseringsintervall om 5 mg till 600 mg en gång dagligen.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Data från en särskild farmakokinetikprovning har visat att plasmaexponeringarna för total glasdegib (AUC_{inf} och $C_{\max}$) var liknande hos försökspersoner med normal leverfunktion och försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B), medan det geometriska medelvärdet för AUC_{inf} och $C_{\max}$ var 24 % respektive 42 % lägre för försökspersoner med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) jämfört med gruppen med normal leverfunktion. Exponeringen för obunden glasdegib (obunden AUC_{inf}) ökade med 18 % respektive 16 % hos försökspersoner med måttligt och svårt nedsatt funktion jämfört med försökspersoner med normal leverfunktion. Den högsta exponeringen för obunden glasdegib (obunden $C_{\max}$) ökade med 1 % för måttligt nedsatt leverfunktion och minskade med 11 % för svårt nedsatt leverfunktion jämfört med försökspersoner med normal leverfunktion. Dessa förändringar anses inte vara kliniskt relevanta.

Nedsatt njurfunktion

Data från en särskild farmakokinetikprovning där man studerade försökspersoner med olika grader av nedsatt njurfunktion tyder på att den totala exponeringen för glasdegib (AUC_{inf}) ökade med 105 % respektive 102 % vid måttligt ($30 \text{ ml/min} \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min}$) och svårt ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min}$) nedsatt njurfunktion jämfört med försökspersoner med normal ($\text{eGFR} \geq 90 \text{ ml/min}$) njurfunktion. Den högsta exponeringen för glasdegib ($C_{\max}$) ökade med 37 % respektive 20 % för försökspersoner med måttligt och svårt nedsatt njurfunktion jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion. Dessa förändringar anses inte vara kliniskt relevanta.

Äldre

Hos patienter som blev tilldelade behandling med Daurismo i kombination med cytarabin i låg dos (N = 88, studie 1) var 97,7 % av patienterna 65 år eller äldre och 60,2 % av patienterna var 75 år eller äldre. I studie 1 inkluderades inte ett tillräckligt antal patienter under 65 år för att man skulle kunna fastställa skillnader i biverkningar jämfört med dem som rapporterats hos patienter över 65 år.

Ålder, etnicitet, kön och kroppsvikt

Det finns begränsat med data på patienter som är yngre än 65 år. Farmakokinetiska populationsanalyser av vuxna patienter (N = 269) tyder på att det inte finns några kliniskt relevanta effekter gällande ålder, kön, etnicitet och kroppsvikt på farmakokinetiken hos glasdegib.

Prekliniska uppgifter

Resultaten för primära målorgan efter upprepad oral administrering av glasdegib i råtta och hund under en varaktighet på upp till 26 respektive 39 veckor inkluderade njure (degeneration/nekros) hos råtta och hund, lever (nekros/inflammation) endast hos hund samt testikel (degeneration), växande incisiver (nekros/skada), växande ben (partiell till fullständig stängning av epifysen) och perifer nerv (axonal degeneration) endast hos råtta. Ytterligare kliniska observationer av alopeci, viktnedgång och muskeltremor/ryckningar, kända klasseffekter av SMO-hämmare, observerades hos båda arterna. Dessa systemiska toxiciteter var generellt dosberoende och observerades vid exponeringar som varierade mellan ungefär $< 0,03$ och 8 gånger den kliniskt relevanta exponeringen baserat på en icke-klinisk till klinisk

jämförelse av observerad obunden AUC vid den rekommenderade kliniska dosen om 100 mg en gång dagligen.

Fullständig reversibilitet av toxiciteter i njure (degeneration/nekros), perifer nerv (axonal degeneration), sädeskanal (testikeldegeneration) och de kliniska observationerna av muskeltremor/ryckningar sågs efter en återhämtning på upp till 16 veckor, samtidigt som partiell återhämtning sågs i levern (nekros/inflammation). Ingen återhämtning sågs beträffande observationerna av alopeci, ben- och tandeffekter eller testikulär hypospermatogenes. Dessutom identifierades QTc-förlängning hos fjärravlästa hundar vid obundna C_{max} -exponeringar som var ungefär 4 gånger högre än den observerade obundna C_{max} -exponeringen vid den rekommenderade kliniska dosen om 100 mg en gång dagligen.

Glasdegib var inte mutagent *in vitro* i test av återmutation hos bakterier (Ames test) eller klastogent i *in vitro*-test av kromosomavvikelser i humana lymfocyter. Glasdegib var inte klastogent eller aneugent i mikronukleustest hos råttor.

Inga karcinogenicitetsstudier har utförts med glasdegib.

I toxicitetsstudier med upprepad dosering i råttor inkluderade resultaten som observerades i de manliga reproduktionsorganen, negativa testikelförändringar med glasdegibdoser om ≥ 50 mg/kg/dag och bestod av minimal till svår hypospermatogenes som kännetecknades av partiell till fullständig förlust av spermatogonier, spermatocyter och spermatider samt testikulär degeneration. Det skedde ingen återhämtning av hypospermatogenesen, men däremot återhämtning av testikulär degeneration. Dosen vid vilken negativa testikeffekter observerades hos råttor av manligt kön identifierades som 50 mg/kg/dag med motsvarande systemiska exponeringar som var ungefär 8 gånger högre än de som är associerade med den observerade humana exponeringen vid en dos om 100 mg en gång dagligen (baserat på obunden AUC i respektive art). Säkerhetsmarginalen för NOAEL (10 mg/kg/dag) är 0,6, dvs. lägre än vad som är kliniskt relevant.

I studier av embryofetal utvecklingstoxicitet hos råttor och kanin var glasdegib svårt toxiskt för konceptus, vilket konstaterades genom fullständig resorption och/eller abort av foster och teratogena effekter vid lägre dosnivåer. Teratogena effekter inkluderade kraniofaciala missbildningar, missbildningar av lemmar, tassar/fingrar eller tår, bål och svans, dilatation av hjärna, felpacerade/missbildade ögon, missbildat huvud, liten tunga, avsaknad av gom, tänder och inälvor, diafragmabråck, ödem, truncus communis, hjärtdefekter, avsaknad av lunga, avsaknad av trakea, revbens- och kotabnormiteter samt missbildade och saknade strukturer i det appendikulära skelettet (i synnerhet rörbenen). Allvarliga utvecklingsmissbildningar observerades vid systemiska exponeringar hos modern som var lägre än relevant human exponering vid den rekommenderade dosen om 100 mg en gång dagligen.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Daurismo 25 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller glasdegibmaleat motsvarande 25 mg glasdegib.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 1,3 mg laktosmonohydrat.

Daurismo 100 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller glasdegibmaleat motsvarande 100 mg glasdegib.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 5,0 mg laktosmonohydrat.

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Natriumstärkelseglykolat

Mikrokristallin cellulosa (E460(i))

Kalciumvätefosfat (vattenfritt) (E341ii)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering

Laktosmonohydrat

Hypromellos (E464)

Titandioxid (E171)

Makrogol (E1521)

Triacetin (E1518)

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172) (endast 100 mg tabletter)

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Glasdegib

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av glasdegib kan inte uteslutas då ekotoxikologiska data saknas.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att glasdegib är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Glasdegib har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (A \times 10^9 \times (100 - R)) / (365 \times P \times V \times D \times 100) = 1.37 \times 10^{-6} \times A(100 - R)$$

$$PEC = 0 \mu\text{g/L}$$

Where:

A =	0 kg (total sold amount API in Sweden year 2022) ²
-----	---

R =	0% removal rate (worst case scenario)
P =	number of inhabitants in Sweden = 10×10^6
V (L/day) =	wastewater volume per capita and day = 200 (ECHA default) ³
D =	factor for waste water dilution by surface water flow = 10 (ECHA default) ³

Current EU guidelines⁴ require additional environmental fate and toxicity studies to be conducted for pharmaceuticals if the predicted environmental concentration (PEC) value exceeds the threshold of 0.01 µg/L. If the PEC is below 0.01 µg/L, and no other environmental concerns are apparent, it is assumed that the medicinal product is unlikely to represent a risk for the environment following its prescribed usage in patients.

Glasdegib does not meet the criteria for classification as a Persistent, Bioaccumulative or Toxic (PBT) compound. The PEC value is less than the 0.01 µg/L action limit. Based on the PEC value, an environmental fate and effects analysis for glasdegib is not required.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient (guideline OECD 107) ¹

Log D_{ow} = 2.59 at pH 5

Log D_{ow} = 3.64 at pH 7

Log D_{ow} = 3.98 at pH 9

Justification of chosen bioaccumulation phrase

Since log D_{ow} < 4 at pH 7, the substance has low potential for bioaccumulation.

References

1. Pfizer (EAG Laboratories, EAG, Inc.), Study report 260K-104: Determination of the n-octanol/water partition coefficient of glasdegib by the shake flask method. November 2018.
2. Internal data, product not marketed in Sweden.
3. ECHA, European Chemicals Agency. 2016 Guidance on information requirements and chemical safety assessment chapter R16.
4. EMA, European Medicines Agency. 2006 Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. Chapter 4.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 100 mg 11 mm rund, svagt orange filmdragerad tablett med "Pfizer"präglat på ena sidan och "GLS 100" på andra sidan.

1 x 30 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Filmdragerad tablett 25 mg 7 mm rund, gul filmdragerad tablett med "Pfizer"präglat på ena sidan och "GLS 25" på andra sidan.

1 x 60 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*