

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Daurismo 25 mg compresse rivestite con film
Daurismo 100 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

+

Daurismo 25 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene glasdegib maleato equivalente a 25 mg di glasdegib.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 1,3 mg di lattosio monoidrato.

Daurismo 100 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene glasdegib maleato equivalente a 100 mg di glasdegib.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Daurismo 25 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film, di forma rotonda, di 7 mm, di colore giallo, con la scritta "Pfizer" su un lato e "GLS 25" sul lato opposto.

Daurismo 100 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film, di forma rotonda, di 11 mm, di colore arancione chiaro, con la scritta "Pfizer" su un lato e "GLS 100" sul lato opposto.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Daurismo è indicato, in associazione a citarabina a basse dosi, per il trattamento della leucemia mieloide acuta (LMA) di nuova diagnosi *de novo* oppure secondaria, in pazienti adulti non candidabili alla chemioterapia di induzione standard.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Daurismo deve essere prescritto soltanto da un medico esperto nell'uso di medicinali antineoplastici o sotto la sua supervisione.

Posologia

La dose raccomandata è di 100 mg di glasdegib una volta al giorno, in associazione a citarabina a basse dosi (vedere paragrafo 5.1). Il trattamento con glasdegib deve proseguire fino a quando il paziente ne trae beneficio clinico.

Dosi di glasdegib ritardate o saltate

In caso di vomito, non deve essere somministrata una dose sostitutiva; i pazienti devono attendere fino alla successiva assunzione programmata. Se una dose viene dimenticata o non è stata assunta alla solita ora, deve essere assunta non appena il paziente se ne ricorda, a meno che non siano trascorse più di 10 ore dall'orario di somministrazione previsto, nel qual caso il paziente non deve assumere la dose dimenticata. I pazienti non devono assumere 2 dosi contemporaneamente per compensare una dose dimenticata.

Modifiche della dose

Sulla base della sicurezza e della tollerabilità individuali, potrebbero essere necessarie modifiche del dosaggio. Se risultasse necessaria una riduzione del dosaggio, la dose di glasdegib dovrà essere ridotta a 50 mg assunti per via orale una volta al giorno.

In caso di reazioni avverse specifiche, le indicazioni su modifica e gestione della dose sono riportate nelle tabelle 1, 2, 3 e 4.

Sulla base di età, etnia, sesso o peso corporeo del paziente, non sono necessarie modifiche del dosaggio iniziale (vedere paragrafo 5.2).

Valutazione dei valori di laboratorio e delle anomalie del QT prima di iniziare il trattamento

Prima dell'inizio del trattamento e almeno una volta alla settimana per il primo mese, è necessario valutare la conta ematica completa, gli elettroliti, la funzionalità renale ed epatica (vedere paragrafo 4.4). I livelli di creatinina (CK) sierica devono essere ottenuti prima di iniziare la terapia e, successivamente, secondo le indicazioni cliniche (ad es., se sono stati segnalati segni e sintomi muscolari; vedere paragrafo 4.4). Prima dell'inizio del trattamento devono essere monitorati gli elettrocardiogrammi (ECG), quindi circa una settimana dopo l'inizio, e successivamente una volta al mese per i successivi due mesi, per valutare il QT prolungato corretto per la frequenza cardiaca (QTc) (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 1. Modifica e gestione del dosaggio in caso di reazioni avverse - Intervallo QT prolungato (prolungato intervallo QT corretto per la frequenza cardiaca (QTc) in almeno 2 elettrocardiogrammi (ECG) separati)

Reazione avversa: QT prolungato dell'ECG	Raccomandazioni su modifica e gestione del dosaggio
Intervallo QT corretto compreso tra 480 msec e 500 msec	Valutazione dei livelli di elettroliti e loro integrazione come clinicamente indicato. Riesame e adattamento dei medicinali concomitanti con effetti noti di prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5). Monitoraggio degli ECG almeno una volta alla settimana per 2 settimane dopo la risoluzione dell'intervallo QT prolungato, fino a raggiungere un valore inferiore o uguale a 480 msec.

Intervallo QT corretto maggiore di 500 msec	Valutazione dei livelli di elettroliti e loro integrazione come clinicamente indicato. Riesame e adattamento dei medicinali concomitanti con effetti noti di prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5). Interrompere l'assunzione di Daurismo. Quando l'intervallo QT corretto ritorna ad un valore entro i 30 msec rispetto al valore basale o ad un valore inferiore o uguale a 480 msec, riprendere il trattamento con Daurismo a una dose ridotta di 50 mg una volta al giorno. Dopo la risoluzione del QT prolungato, monitorare gli ECG almeno una volta alla settimana per 2 settimane. Se è possibile identificare una diversa eziologia per il QT prolungato, considerare la possibilità di riaumentare la dose di Daurismo a 100 mg al giorno.
Intervallo QT corretto prolungato e aritmia potenzialmente fatale	Interrompere definitivamente l'assunzione di Daurismo.

Tabella 2. Modifica e gestione del dosaggio in caso di aumenti dei valori di CK ed eventi avversi a carico dei muscoli

Reazione avversa: severità dell'aumento dei valori di CK	Raccomandazioni sulla modifica e gestione del dosaggio
Grado 1 [Aumento di CK > ULN - 2,5 x ULN]	Continuare il trattamento con Daurismo alla stessa dose e monitorare i livelli di CK settimanalmente fino al recupero del valore basale e successivamente con cadenza mensile. Monitorare i sintomi muscolari per eventuali cambiamenti fino al recupero del valore basale. Controllare regolarmente la funzionalità renale (creatinina sierica) e assicurarsi che il paziente sia adeguatamente idratato.
Grado 2 senza compromissione renale (Cr sierica $\leq$ ULN) [Aumento di CK > 2,5 x ULN - 5 x ULN]	Interrompere il trattamento con Daurismo e monitorare i livelli di CK con cadenza settimanale fino al recupero del valore basale. Monitorare i sintomi muscolari per individuare eventuali cambiamenti fino al recupero del valore basale. Dopo il recupero, riprendere il trattamento con Daurismo con lo stesso dosaggio e successivamente misurare la CK con cadenza mensile. Controllare regolarmente la funzionalità renale (creatinina sierica) e assicurarsi che il paziente sia adeguatamente idratato. Se i sintomi si ripresentano, interrompere il trattamento con Daurismo fino al recupero del valore basale. Reintrodurre il trattamento con Daurismo a 50 mg al giorno e seguire le stesse raccomandazioni in materia di monitoraggio. Se i sintomi persistono, prendere in considerazione l'interruzione definitiva del trattamento con Daurismo.
Grado 3 o 4 senza compromissione renale (Cr sierica $\leq$ ULN) [Grado 3 (aumento di CK > 5 x ULN - 10 x ULN)]	Interrompere il trattamento con Daurismo e monitorare i livelli di CK con cadenza settimanale fino al recupero del valore basale. Monitorare i sintomi muscolari per individuare eventuali cambiamenti fino al recupero del valore basale.

Reazione avversa: severità dell'aumento dei valori di CK	Raccomandazioni sulla modifica e gestione del dosaggio
[Grado 4 (aumento di CK > 10 x ULN)]	Controllare regolarmente la funzionalità renale (creatinina sierica) e assicurarsi che il paziente sia adeguatamente idratato. In presenza di funzionalità renale non compromessa e di recupero della CK al valore basale, prendere in considerazione la ripresa del trattamento con Daurismo con 50 mg al giorno. I livelli di CK devono essere misurati settimanalmente per 2 mesi dopo la ri-somministrazione di Daurismo e successivamente con cadenza mensile.
Grado 2, 3 o 4 con compromissione renale (Cr sierica >ULN secondo CTCAE 4.0)	In presenza di funzionalità renale compromessa , interrompere il trattamento con Daurismo e assicurarsi che il paziente sia adeguatamente idratato, oltre a valutare altre cause secondarie di compromissione renale. Monitorare settimanalmente i livelli di CK e creatinina sierica fino al recupero del valore basale. Monitorare i sintomi muscolari per individuare eventuali cambiamenti fino al recupero del valore basale. Se i livelli di CK e creatinina sierica tornano ai valori basali, prendere in considerazione la ripresa del trattamento con Daurismo con 50 mg al giorno e misurazione dei livelli di CK settimanalmente per 2 mesi e, successivamente, con cadenza mensile; in caso contrario, interrompere definitivamente il trattamento.

Abbreviazioni: CK=creatinchinasi; Cr=creatinina; ULN=limite superiore di normalità; CTCAE= Criteri Comuni per la Terminologia degli Eventi Avversi (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

Tabella 3. Modifica e gestione del dosaggio in caso di reazioni avverse - Tossicità ematologica

Reazione avversa: tossicità ematologica	Raccomandazioni sulla modifica e gestione del dosaggio
Piastrine inferiori a 10 x 10 ⁹ /L per oltre 42 giorni in assenza di malattia	Interrompere definitivamente il trattamento con Daurismo e citarabina a basse dosi.
Conta dei neutrofili inferiore a 0,5 x 10 ⁹ /L per oltre 42 giorni in assenza di malattia	Interrompere definitivamente il trattamento con Daurismo e citarabina a basse dosi.

Tabella 4. Modifica e gestione del dosaggio in caso di reazioni avverse - Tossicità non ematologica

Reazione avversa: tossicità non ematologica	Raccomandazioni sulla modifica e gestione del dosaggio
	Se una reazione avversa è attribuita alla citarabina a basse dosi e non a Daurismo, è possibile modificare la citarabina a basse dosi mentre la somministrazione di Daurismo deve continuare.
Grado 3*	Interrompere l'assunzione di Daurismo e/o citarabina a basse dosi fino al miglioramento dei sintomi al Grado ≤ 1 o fino al recupero ai valori basali. Riprendere l'assunzione di Daurismo con la stessa dose o con una dose ridotta da 50 mg. Riprendere l'assunzione di citarabina a basse dosi, con la stessa dose o con una dose ridotta da 15 mg o 10 mg. Se la tossicità si ripresenta, interrompere definitivamente l'assunzione di Daurismo e/o citarabina a basse dosi[†].
Grado 4*	Sospendere l'assunzione di Daurismo fino al miglioramento dei sintomi al Grado ≤ 1 o fino al recupero ai valori basali. Quando il paziente si sarà ristabilito, riprendere Daurismo alla dose di 50 mg o interrompere definitivamente il trattamento, a discrezione del medico prescrittore.

* Classificazione secondo CTCAE 4.0: Grado 1 è lieve, Grado 2 è moderato, Grado 3 è severo, Grado 4 è potenzialmente fatale.

[†] Se viene presa la decisione di interrompere definitivamente la citarabina a basse dosi, anche Daurismo deve essere interrotto, a meno che il singolo paziente non tragga beneficio clinico e tolleri il trattamento con solo Daurismo.

Abbreviazioni: CTCAE= Criteri Comuni per la Terminologia degli Eventi Avversi (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

Modifica della dose in caso di assunzione concomitante di induttori moderati del CYP3A4

Deve essere evitata l'assunzione concomitante di Daurismo con induttori moderati del CYP3A4. Se non è possibile evitare l'assunzione concomitante di induttori moderati del CYP3A4, la dose di Daurismo deve essere aumentata in base alla tollerabilità come illustrato nella Tabella 5. Dopo aver sospeso l'induttore moderato del CYP3A4 per 7 giorni, deve essere ripresa la dose di Daurismo assunta prima di iniziare il trattamento con l'induttore moderato del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

Tabella 5. Raccomandazioni sulla modifica e gestione del dosaggio di Daurismo se assunto in concomitanza con induttori moderati del CYP3A4

Dose normale	Dose modificata
100 mg una volta al giorno per via orale	200 mg una volta al giorno per via orale
50 mg una volta al giorno per via orale	100 mg una volta al giorno per via orale

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica di grado lieve, moderato o severo, non sono necessarie modifiche del dosaggio (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale di grado lieve, moderato o severo, non sono necessarie modifiche del dosaggio. Non sono disponibili dati relativi a pazienti sottoposti a emodialisi (vedere paragrafo 5.2).

Anziani (≥ 65 anni)

Nei pazienti anziani, non è necessaria alcuna modifica del dosaggio (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Daurismo nella popolazione pediatrica (< 18 anni di età) non sono state stabilite. Daurismo non deve essere usato nella popolazione pediatrica poiché non sono previsti benefici terapeutici significativi rispetto ai trattamenti esistenti per i pazienti pediatrici (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

Daurismo è per uso orale. Può essere assunto con o senza cibo.

I pazienti devono essere invitati ad assumere la dose ogni giorno all'incirca alla stessa ora.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tossicità embrio-fetale

Sulla base del meccanismo d'azione e dei risultati degli studi sulla tossicità dello sviluppo embrio-fetale negli animali, se somministrato a donne in stato di gravidanza Daurismo può causare morte embrio-fetale o gravi difetti alla nascita. Le donne in stato di gravidanza devono essere informate dei potenziali rischi per il feto (vedere paragrafo 4.6).

Daurismo non deve essere usato in gravidanza e in donne in età fertile che non usino adeguate misure contraccettive. Prima di iniziare il trattamento con Daurismo, le pazienti in età fertile devono essere sottoposte a un test di gravidanza. Le donne in età fertile devono essere informate circa la necessità di usare sempre misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Daurismo e per almeno 30 giorni dopo l'ultima dose (vedere paragrafo 4.6).

Pazienti di sesso maschile

Glasdegib può essere presente nel liquido seminale. Gli uomini con partner di sesso femminile devono essere informati del potenziale rischio di esposizione attraverso il liquido seminale nonché della necessità di usare sempre misure contraccettive efficaci, incluso un preservativo (con spermicida, se disponibile), anche in seguito a vasectomia, per evitare l'esposizione di una partner in gravidanza o di partner di sesso femminile in età fertile durante il trattamento con Daurismo e per almeno 30 giorni dopo l'ultima dose (vedere paragrafo 4.6).

Se durante il trattamento con Daurismo o nei 30 giorni successivi all'ultima dose, una paziente o un partner di sesso femminile di paziente di sesso maschile inizia una gravidanza o sospetta una gravidanza, deve informare immediatamente il medico (vedere paragrafo 4.6).

Sulla base di studi preclinici di sicurezza, glasdegib potrebbe compromettere la fertilità nei pazienti di sesso maschile. Prima di iniziare il trattamento con Daurismo, gli uomini dovranno informarsi su come preservare la fertilità in modo efficace (vedere paragrafo 4.6).

Intervallo QT prolungato

In uno studio randomizzato (Studio 1) condotto su pazienti con LMA e SMD (sindrome mielodisplastica) ad alto rischio, trattati con Daurismo e citarabina a basse dosi rispetto a citarabina a basse dosi in monoterapia, è stato segnalato il QT dell'ECG prolungato di grado 3/4 nel 3,5% dei

pazienti trattati con Daurismo e citarabina a basse dosi, rispetto al 2,4% dei pazienti trattati con citarabina a basse dosi in monoterapia.

Prima dell'inizio del trattamento con Daurismo, devono essere controllati gli elettroliti, almeno una volta alla settimana per il primo mese e, successivamente, una volta al mese per tutta la durata della terapia. Le alterazioni elettrolitiche devono essere corrette.

L'assunzione concomitante di altri medicinali deve essere valutata. Devono essere prese in considerazione alternative ai medicinali che hanno effetti noti sull'intervallo QT prolungato e/o sono potenziali forti inibitori del CYP3A4.

Gli ECG devono essere monitorati prima dell'inizio del trattamento con Daurismo e, successivamente, circa una settimana dopo l'inizio del trattamento e una volta al mese, per i successivi due mesi, per valutare l'intervallo QTc prolungato. Nei pazienti con sindrome congenita del QT lungo, insufficienza cardiaca congestizia, alterazioni elettrolitiche o in coloro che assumono medicinali con effetti noti di intervallo QT prolungato, si raccomanda un monitoraggio mediante ECG più frequente. In presenza di anomalie, l'ECG deve essere ripetuto. Le anomalie devono essere gestite tempestivamente e devono essere considerate modifiche del dosaggio (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Monitoraggio di conta ematica completa e funzionalità epatica

Prima dell'inizio del trattamento e almeno una volta alla settimana per il primo mese, è necessario valutare la conta ematica completa e la funzionalità epatica. Successivamente, la funzionalità epatica e la conta ematica completa devono essere monitorate secondo le indicazioni cliniche, ma almeno una volta al mese. In caso di tossicità epatica o ematologica, potrebbero essere necessarie modifiche della dose (vedere paragrafo 4.2).

Eventi avversi a carico dei muscoli

Nello Studio 1, sono stati osservati spasmi muscolari nel 22,6% dei pazienti trattati con Daurismo e con citarabina a basse dosi rispetto al 4,8% dei pazienti trattati con citarabina a basse dosi in monoterapia.

Tutti i pazienti che iniziano la terapia con Daurismo devono essere informati del rischio di eventi avversi a carico dei muscoli. Devono essere istruiti a riferire immediatamente qualsiasi tipo di dolore, dolorabilità o debolezza muscolare non spiegabili, che si verificano durante il trattamento con Daurismo o se i sintomi persistono dopo la sospensione del trattamento.

Prima di iniziare il trattamento con Daurismo, devono essere determinati i livelli sierici di CK e, successivamente, secondo le indicazioni cliniche (ad es., se sono stati riferiti segni e sintomi muscolari). Si raccomanda di gestire un eventuale incremento di alto grado dei livelli di CK sulla base all'attuale pratica medica standard e secondo le appropriate linee guida su tale trattamento. Attenersi alle raccomandazioni su modifica o gestione del dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

I pazienti con compromissione renale preesistente o fattori di rischio per disfunzione renale devono essere attentamente monitorati. Prima dell'inizio della terapia con Daurismo deve essere valutata la funzionalità renale e, successivamente, almeno una volta alla settimana per il primo mese di terapia. Elettroliti e funzionalità renale devono essere monitorati una volta al mese per tutta la durata della terapia (vedere paragrafo 4.2).

Eccipienti

Intolleranza al lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetti di altri medicinali sulla farmacocinetica di glasdegib

In vitro, CYP3A4 è responsabile della maggior parte della deplezione di glasdegib e contribuisce alla formazione di altri metaboliti ossidativi minori, mentre invece CYP2C8 e UGT1A9 svolgono un ruolo secondario nel metabolismo di glasdegib.

Sostanze che possono aumentare la concentrazione plasmatica di glasdegib

Inibitori del CYP3A4

In soggetti sani, il ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, alla dose di 400 mg una volta al giorno per 7 giorni ha aumentato l'area sotto la curva (AUC_{inf}) media di ~2,4 volte e la concentrazione plasmatica massima (C_{max}) del 40% di una singola dose orale di 200 mg di glasdegib. Si raccomanda cautela nella somministrazione concomitante con potenti inibitori del CYP3A4 (ad es., boceprevir, cobicistat, conivaptan, itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, telaprevir, troleandomicina, voriconazolo, ritonavir, pompelmo o succo di pompelmo), poiché può verificarsi un aumento della concentrazione plasmatica di glasdegib. Se possibile, si consiglia un medicinale concomitante alternativo che non abbia o abbia un potenziale minimo di inibizione del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali che alterano il pH gastrico

In condizioni di digiuno, la somministrazione concomitante di una singola dose di glasdegib da 100 mg con dosi multiple dell'inibitore di pompa protonica (PPI) rabeprazolo, non ha comportato variazioni nell'esposizione plasmatica di glasdegib (rapporto AUC_{inf} : 100,6%). È consentita la somministrazione concomitante di glasdegib con agenti antiacidi (inclusi PPI, antagonisti del recettore H_2 e antiacidi che agiscono a livello locale).

Sostanze che possono ridurre la concentrazione plasmatica di glasdegib

Induttori del CYP3A4

In soggetti sani, la rifampicina, un potente induttore del CYP3A4, somministrata alla dose di 600 mg una volta al giorno per 11 giorni, ha ridotto l' AUC_{inf} media del 70% e la C_{max} del 35% di una singola dose di 100 mg di glasdegib. Deve essere evitata l'assunzione concomitante con potenti induttori del CYP3A4 (ad es., rifampicina, carbamazepina, enzalutamide, mitotano, fenitoina ed erba di San Giovanni), poiché è probabile che si riducano le concentrazioni plasmatiche di glasdegib.

Le simulazioni che usano modelli di farmacocinetica su base fisiologica suggeriscono che la somministrazione concomitante di efavirenz (un induttore moderato del CYP3A4) con glasdegib ha ridotto l' AUC_{inf} di glasdegib del 55% e la sua C_{max} del 25%. L'assunzione concomitante di induttori moderati del CYP3A4 (ad es., bosentan, efavirenz, etravirina, modafinil, nafcillina) deve essere evitata poiché possono anch'essi ridurre le concentrazioni plasmatiche di glasdegib (vedere paragrafo 4.4). Se non è possibile evitare l'assunzione concomitante di induttori moderati del CYP3A4, la dose di Daurismo deve essere aumentata (vedere paragrafo 4.2).

Effetto di glasdegib sulla farmacocinetica di altri medicinali

Interazioni farmacodinamiche

Medicinali noti per il loro effetto di prolungamento dell'intervallo QT

Glasdegib può prolungare l'intervallo QT. Pertanto, deve essere attentamente valutata l'assunzione concomitante di glasdegib con altri medicinali noti per il loro effetto di prolungare l'intervallo QT o di indurre la torsione di punta (come amiodarone, disopiramide, dofetilide, ibutilide, sotalolo, chinidina, droperidolo, aloperidolo, metadone, moxifloxacina, pimozide) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Interazioni farmacocinetiche

Trasportatori di farmaci

Studi *in vitro* hanno indicato che glasdegib, a concentrazioni clinicamente rilevanti, può avere il potenziale di inibire il trasporto mediato dalla glicoproteina-P (P-gp, tratto gastrointestinale [GI]) e dalla proteina di resistenza del cancro della mammella (*breast cancer resistance protein*, BCRP, sistemica e nel tratto gastrointestinale). Pertanto, i substrati della P-gp con ristretto indice terapeutico (ad es., digossina) o della BCRP devono essere usati con cautela in associazione a glasdegib.

Studi in vitro sull'inibizione dei trasportatori

Studi *in vitro* hanno indicato che glasdegib, a concentrazioni clinicamente rilevanti, può avere il potenziale di inibire (MATE)1 e MATE2K.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione in uomini e donne

Se Daurismo viene somministrato a donne in età fertile, queste devono essere informate della necessità di evitare una gravidanza. Prima di iniziare il trattamento, le pazienti in età fertile devono sottoporsi a un test di gravidanza. Se la paziente inizia una gravidanza durante l'assunzione di Daurismo, deve essere informata dei potenziali rischi per il feto.

Sulla base del meccanismo d'azione e dei risultati degli studi sullo sviluppo embrio-fetale negli animali, Daurismo può provocare danni al feto, quando somministrato a donne in stato di gravidanza. Le donne in età fertile che assumono il medicinale devono adottare sempre misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Daurismo e per almeno 30 giorni dopo l'ultima dose. Se durante il trattamento con Daurismo, o nei 30 giorni successivi all'ultima dose, una paziente inizia una gravidanza o sospetta una gravidanza, deve informare immediatamente il proprio medico (vedere paragrafo 4.4).

Uomini

Glasdegib può essere presente nel liquido seminale. I pazienti di sesso maschile non devono donare il liquido seminale durante il trattamento con Daurismo e per almeno 30 giorni dopo l'ultima dose. Durante il trattamento con Daurismo e per almeno 30 giorni dopo l'ultima dose, gli uomini con partner di sesso femminile devono essere informati del potenziale rischio di esposizione attraverso il liquido seminale, nonché della necessità di usare sempre misure contraccettive efficaci, incluso il preservativo (con spermicida, se disponibile), anche in seguito a vasectomia, per evitare l'esposizione di una partner in gravidanza o in età fertile. I pazienti di sesso maschile devono informare immediatamente il proprio medico se la loro partner inizia una gravidanza durante il trattamento con Daurismo o nei 30 giorni successivi all'ultima dose (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di Daurismo in donne in gravidanza. Sulla base del meccanismo d'azione e dei risultati conseguiti negli studi di tossicità dello sviluppo embrio-fetale negli animali, glasdegib può provocare danni al feto se somministrato a donne in gravidanza (vedere paragrafo 5.3). Daurismo non deve essere usato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usino adeguate misure contraccettive (vedere paragrafo 4.4).

Allattamento

Non sono stati condotti studi sull'uomo per valutare l'effetto di glasdegib sulla produzione di latte, la sua presenza nel latte materno o i suoi effetti nel bambino allattato al seno. Non è noto se glasdegib e i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Dato il potenziale di gravi reazioni avverse da glasdegib nei bambini allattati con latte materno, si raccomanda di non allattare al seno durante il trattamento con Daurismo e per almeno una settimana dopo l'ultima dose (vedere paragrafo 5.3).

Fertilità

Sulla base dei risultati preclinici di sicurezza, glasdegib potrebbe compromettere la fertilità maschile. Prima di iniziare il trattamento con Daurismo, gli uomini dovranno informarsi su come preservare la fertilità in modo efficace. Sulla base del suo meccanismo d'azione, Daurismo può compromettere la fertilità femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Daurismo altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, i pazienti che durante l'assunzione di Daurismo manifestassero stanchezza o altri sintomi (ad es., crampi muscolari, dolore, nausea) che influiscono sulla capacità di reagire normalmente, devono prestare attenzione nella guida di veicoli o nell'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza complessivo di Daurismo si basa sui dati degli studi clinici, compreso lo Studio 1 eseguito su 84 pazienti con LMA (N=75) e SMD ad alto rischio (N=9). Nell'insieme dei dati, l'esposizione mediana a Daurismo era pari a 75,5 giorni.

Nei pazienti in trattamento con Daurismo, le reazioni avverse riportate con maggiore frequenza sono state: anemia (45,2%), emorragia (45,2%), neutropenia febbrile (35,7%), nausea (35,7%), appetito ridotto (33,3%), stanchezza (30,9%), spasmi muscolari (30,9%), trombocitopenia (30,9%), piressia (29,7%), diarrea (28,5%), infezione polmonare (28,5%), disgeusia (26,1%), edema periferico (26,1%), stipsi (25%), dolore addominale (25%), eruzione cutanea (25%), dispnea (25%), vomito (21,4%) e peso diminuito (20,2%).

Nei pazienti in trattamento con Daurismo, le reazioni avverse segnalate che con maggiore frequenza hanno portato a riduzioni della dose sono state: spasmi muscolari (4,7%), stanchezza (3,5%), neutropenia febbrile (3,5%), anemia (2,3%), trombocitopenia (2,3%) e QT dell'elettrocardiogramma prolungato (2,3%). Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza che hanno portato all'interruzione definitiva del trattamento con Daurismo sono state infezione polmonare (5,9%), neutropenia febbrile (3,5%) e nausea (2,3%).

Tabella delle reazioni avverse

La tabella 6 presenta le reazioni avverse segnalate con Daurismo. Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e per categoria di frequenza. Le categorie di frequenza sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$) e comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di ogni grado di frequenza.

Tabella 6. Reazioni avverse segnalate negli studi clinici (N=84)

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito	Ogni grado		
		Frequenza	Ogni grado (%)	Grado ≥ 3 (%)
Infezioni ed infestazioni	Infezione polmonare	Molto comune	28,5	23,8
	Sepsi	Comune	5,9	5,9
	Infezioni delle vie urinarie	Comune	5,9	1,1
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia	Molto comune	45,2	41,6
	Neutropenia febbrile	Molto comune	35,7	35,7
	Trombocitopenia	Molto comune	30,9	30,9
	Neutropenia	Molto comune	15,4	11,9
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Appetito ridotto	Molto comune	33,3	3,5
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia ^a	Molto comune	26,1	0
Patologie cardiache	QT dell'elettrocardiogramma prolungato ^b	Comune	8,3	3,5
	Fibrillazione atriale	Comune	7,1	2,3
Patologie vascolari	Emorragia ^c	Molto comune	45,2	11,9
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Molto comune	25	7,1
Patologie gastrointestinali	Nausea	Molto comune	35,7	2,3
	Diarrea	Molto comune	28,5	4,7
	Stipsi	Molto comune	25	1,1
	Dolore addominale ^d	Molto comune	25	0
	Vomito	Molto comune	21,4	2,3
	Stomatite	Comune	4,7	0
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea ^e	Molto comune	25	2,3
	Alopecia	Molto comune	10,7	0
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Spasmi muscolari ^f	Molto comune	30,9	5,9
	Artralgia	Molto comune	11,9	0
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza	Molto comune	30,9	14,2
	Peso diminuito	Molto comune	20,2	2,3
	Piressia	Molto comune	29,7	2,3
	Edema periferico	Molto comune	26,1	0
Esami diagnostici	Conta delle piastrine diminuita	Molto comune	16,6	16,6
	Conta dei leucociti diminuita	Molto comune	15,4	13
	Conta dei neutrofili diminuita	Molto comune	13	13

^a. Disgeusia include i seguenti termini preferiti: disgeusia, ageusia.

^b. QT dell'elettrocardiogramma prolungato include i seguenti termini preferiti: QT dell'elettrocardiogramma prolungato, tachicardia ventricolare.

^c. Emorragia include i seguenti termini preferiti: petecchie, epistassi, contusione, ematoma, emorragia intracranica, porpora, emorragia rettale, emorragia anale, ecchimosi, emorragia gastrointestinale, sanguinamento gengivale, ematuria, emorragia, emorragia dalla bocca, emorragia cerebrale, emorragia della congiuntiva, contusione dell'occhio, emorragia dell'occhio, emorragia gastrica, ematemesi, emottisi, emorragia delle

emorroidi, ematoma in sede di impianto, lividura in sede di iniezione, ematoma retroperitoneale, emorragia subaracnoidea, porpora trombotica trombocitopenica, emorragia della trachea, emorragia uretrale.

^d. Dolore addominale include i seguenti termini preferiti: dolore addominale, dolore addominale superiore, dolore addominale inferiore.

^e. Eruzione cutanea include i seguenti termini preferiti: eritema, prurito, eruzione cutanea, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea pruriginosa.

^f. Spasmi muscolari include i seguenti termini preferiti: contrazioni muscolari involontarie, spasmi muscolari, tensione muscolare, dolore muscoloscheletrico, mialgia.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Spasmi muscolari

Nello Studio 1 sono stati segnalati spasmi muscolari (di ogni grado) nel 22,6% dei pazienti nel braccio Daurismo con citarabina a basse dosi rispetto al 4,8% nel braccio con citarabina a basse dosi in monoterapia. Sono stati segnalati spasmi muscolari di grado 3 e 4 nel 4,7% dei pazienti nel braccio Daurismo con citarabina a basse dosi rispetto a nessun paziente nel braccio con citarabina a basse dosi in monoterapia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#)**.

4.9 Sovradosaggio

Non esiste un antidoto specifico per Daurismo. La gestione del sovradosaggio di Daurismo deve consistere nel trattamento sintomatico e nel monitoraggio mediante ECG.

In studi clinici, glasdegib è stato somministrato fino a una dose di 640 mg/die. Le tossicità dose-limitanti segnalate sono state nausea, vomito, disidratazione, ipotensione, stanchezza, capogiri, ipossia, versamento della pleura ed edema periferico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01XJ03.

Meccanismo d'azione

Glasdegib è un inibitore della via di trasduzione del segnale di Hedgehog (Hh) che legandosi alla *Smoothed* (SMO), una proteina transmembrana, provoca una riduzione dell'attività del fattore di trascrizione dell'oncogene associato al glioma (*Glioma-Associated Oncogene* - GLI) e del segnale a valle. La via del segnale di Hh è necessaria per il mantenimento di una popolazione di cellule staminali leucemiche (CSL), pertanto il legame di glasdegib alla SMO e l'inibizione della stessa riduce i livelli di GLI1 nelle cellule di LMA e l'iniziale potenziale leucemico delle cellule LMA. La via del segnale di Hh è inoltre coinvolta nella resistenza alla chemioterapia e nella terapia mirata. In un modello preclinico di LMA, glasdegib in combinazione con citarabina a basse dosi ha inibito gli aumenti delle dimensioni del tumore in misura maggiore rispetto a glasdegib o citarabina a basse dosi, in monoterapia. Tuttavia, il meccanismo d'azione della combinazione non è ancora pienamente compreso.

Elettrofisiologia del cuore

In pazienti trattati con Daurismo, a una dose superiore a quella terapeutica di > 270 mg, è stato osservato per la frequenza cardiaca un intervallo QT corretto (QTc) prolungato. Su 36 soggetti sani, l'effetto della somministrazione di glasdegib sull'intervallo QT corretto è stato valutato in uno studio randomizzato, a dose singola, in doppio cieco, con crossover a 4 vie, controllato con placebo e moxifloxacin in aperto. A concentrazioni plasmatiche terapeutiche (raggiunte con una dose singola da 150 mg), la maggiore variazione dell'intervallo QT corretto, aggiustata per il placebo e per il valore basale, è stata di 8,03 msec (IC 90%: 5,85; 10,22 msec). A circa il doppio della concentrazione terapeutica (raggiunta con una dose singola di 300 mg), la variazione del QTc era di 13,43 msec (IC 95%: 11,25; 15,61 msec). La moxifloxacin (400 mg), impiegata come controllo positivo, ha mostrato una variazione media del QTc di 13,87 msec, rispetto al basale. Dopo aver assunto il trattamento, nessuno dei soggetti ha soddisfatto il categorico criterio dell'intervallo QT corretto assoluto di ≥ 480 msec o un aumento rispetto al valore basale dell'intervallo QT corretto ≥ 30 msec. Nessuna delle alterazioni dell'ECG è stata considerata clinicamente significativa o segnalata come evento avverso dallo sperimentatore (vedere paragrafo 4.4).

Inoltre, in 70 pazienti con carcinoma avanzato, sono stati raccolti ECG seriati, triplicati, a seguito di dosi singole e multiple per valutare l'effetto di glasdegib in monoterapia sull'intervallo QT corretto (da 5 mg a 640 mg una volta al giorno). Sulla base dell'analisi della risposta all'esposizione, la variazione media stimata del QTc, rispetto al valore basale, è stata pari a 5,30 msec (IC 95%: 4,40; 6,24 msec) rispetto alla C_{max} media osservata allo stato stazionario (*steady state*) dopo la somministrazione alla dose raccomandata di glasdegib pari a 100 mg una volta al giorno.

Efficacia clinica e sicurezza

Daurismo in associazione a citarabina a basse dosi è stato studiato in uno studio di fase 2 multicentrico, randomizzato, in aperto (Studio 1), su un totale di 132 pazienti, tra cui 116 pazienti con LMA *de novo* oppure secondaria, non trattata in precedenza, non idonei a ricevere la chemioterapia intensiva, come indicato dalla sussistenza di almeno uno dei seguenti criteri: a) età ≥ 75 anni, b) cardiopatia severa, c) performance status secondo l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) con valore basale pari a 2, oppure d) valore basale di creatinina sierica $>1,3$ mg/dL. I pazienti sono stati randomizzati 2:1 per ricevere Daurismo (100 mg per via orale una volta al giorno) con citarabina a basse dosi (20 mg s.c. due volte al giorno nei giorni da 1 a 10 del ciclo di 28 giorni) ($n = 78$) o citarabina a basse dosi in monoterapia ($n = 38$) in cicli di 28 giorni, fino al manifestarsi di una progressione della malattia o di una tossicità inaccettabile. I pazienti sono stati stratificati alla randomizzazione sulla base del fattore di rischio prognostico (buono/intermedio o scarso) su base citogenetica.

Le caratteristiche demografiche e della malattia al basale sono illustrate nella Tabella 7. Al basale, i due bracci di trattamento erano in generale bilanciati riguardo alle caratteristiche demografiche e alla malattia. In entrambi i bracci, il 40% dei pazienti con LMA presentava un rischio citogenetico sfavorevole mentre il 60% presentava un rischio citogenetico favorevole/intermedio.

Nel braccio Daurismo con citarabina a basse dosi, l'efficacia veniva stabilita sulla base del miglioramento della sopravvivenza globale (OS definita dalla data di randomizzazione alla morte per qualsiasi causa), rispetto al braccio con citarabina a basse dosi in monoterapia. A seguito di controlli successivi (*follow-up*) di durata mediana di circa 20 mesi con l'81% di decessi osservati, nei pazienti con LMA il braccio Daurismo con citarabina a basse dosi è risultato superiore a quello con citarabina a basse dosi in monoterapia (Figura 1). I risultati di efficacia sono illustrati nella Tabella 8.

Tabella 7. Caratteristiche demografiche e della malattia al basale nei pazienti con LMA

Caratteristiche demografiche e della malattia	Daurismo con citarabina a basse dosi (N=78)	Citarabina a basse dosi in monoterapia (N=38)
Dati demografici		
Età Mediana (min, max) (anni) ≥75 anni N (%)	77 (64; 92) 48 (62)	76 (58; 83) 23 (61)
Sesso, N (%) Maschio Femmina	59 (76) 19 (24)	23 (61) 15 (39)
Etnia, N (%) Bianchi Neri o afroamericani Asiatici	75 (96) 1 (1) 2 (3)	38 (100) 0 (0) 0 (0)
Caratteristiche della malattia		
Anamnesi, N (%) LMA <i>de novo</i> LMA secondaria	38 (49) 40 (51)	18 (47) 20 (53)
Precedente uso di agente ipometilante (decitabina o azacitidina), N (%)	11 (14)	6 (16)
PS ECOG^a, N (%) da 0 a 1 2	36 (46) 41 (53)	20 (53) 18 (47)
Condizione di rischio citogenetico, N (%) Favorevole/Intermedio Sfavorevole o avverso	49 (63) 29 (37)	21 (55) 17 (45)
Cardiopatía severa al basale, N (%)	52 (67)	20 (53)
Creatinina sierica al basale >1,3 mg/dL, N (%)	15 (19)	5 (13)

Abbreviazioni: LMA = leucemia mieloide acuta; PS ECOG = Performance Status secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*);

N = numero di pazienti.

^a Il PS ECOG al basale non è stato riportato per un paziente del braccio Daurismo con citarabina a basse dosi.

Tabella 8. Risultati di efficacia per LMA ottenuti dallo Studio 1

Obiettivo clinico (<i>Endpoint</i>)/Popolazione dello studio	Daurismo con citarabina a basse dosi	Citarabina a basse dosi in monoterapia
OS nella popolazione dello studio con LMA	N=78	N=38
Sopravvivenza mediana espressa in mesi (IC 95%)	8,3 (4,7; 12,2)	4,3 (1,9; 5,7)
Hazard Ratio (IC 95%) ^a	0,463 (0,299; 0,717)	
Valore-p ^b (<i>p-value</i>)	0,0002	
OS nella popolazione dello studio con LMA <i>de novo</i>	N=38	N=18
Sopravvivenza mediana espressa in mesi (IC 95%)	6,6 (3,7; 12,4)	4,3 (1,3; 10,7)
Hazard Ratio (IC 95%) ^a	0,670 (0,362; 1,239)	
Valore-p ^b (<i>p-value</i>)	0,0991	

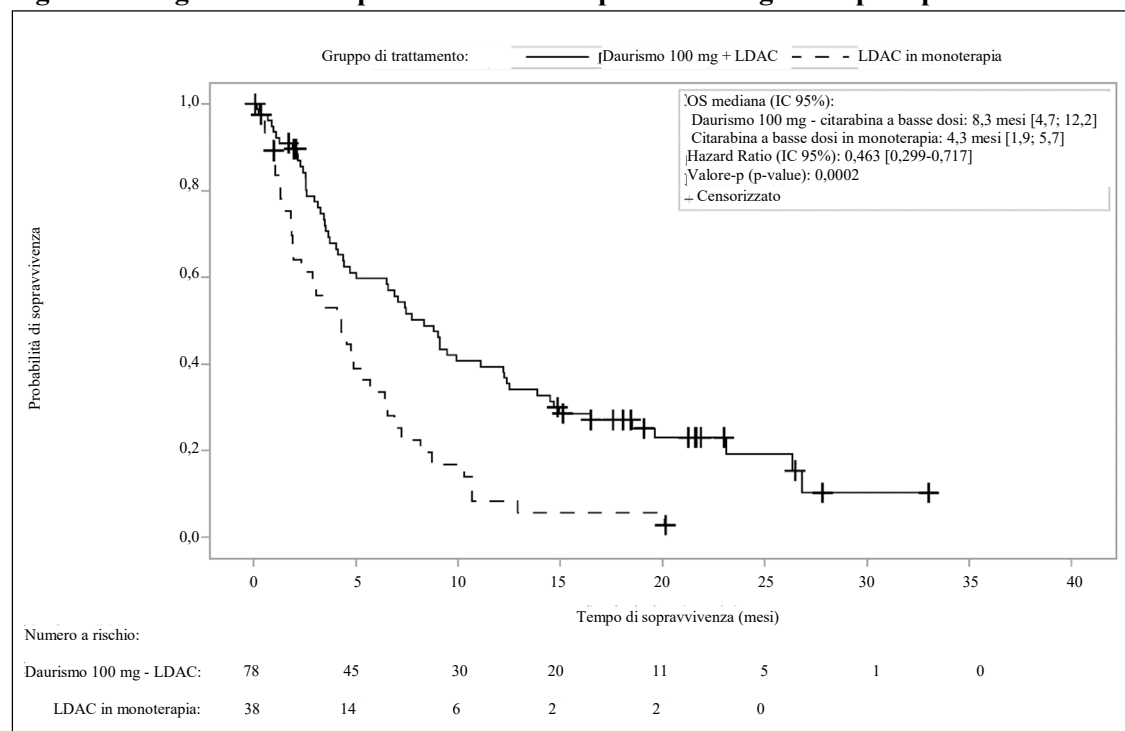
Obiettivo clinico (<i>Endpoint</i>)/Popolazione dello studio	Daurismo con citarabina a basse dosi	Citarabina a basse dosi in monoterapia
OS nella popolazione dello studio con LMA secondaria	N=40	N=20
Sopravvivenza mediana espressa in mesi (IC 95%)	9,1 (4,4; 16,5)	4,1 (1,5; 6,4)
Hazard Ratio (IC 95%) ^a	0,287 (0,151; 0,548)	
Valore-p ^b (<i>p-value</i>)	< 0,0001	
Gruppo con rischio citogenetico buono/intermedio	N=49	N=21
Sopravvivenza mediana espressa in mesi (IC 95%)	11,1 (7,1; 14,9)	4,4 (1,8; 8,7)
Hazard Ratio (IC 95%) ^a	0,417 (0,233; 0,744)	
Valore-p ^b (<i>p-value</i>)	0,0011	
Gruppo con rischio citogenetico scarso	N=29	N=17
Sopravvivenza mediana espressa in mesi (IC 95%)	4,4 (3,4; 9,1)	3,1 (1,1; 6,4)
Hazard Ratio (IC 95%) ^a	0,528 (0,273; 1,022)	
Valore-p ^b (<i>p-value</i>)	0,0269	

Abbreviazioni: LMA = leucemia mieloide acuta; IC = intervallo di confidenza; N = numero di pazienti; OS = sopravvivenza globale (*OS = Overall Survival*).

^a. Hazard Ratio (Daurismo con citarabina a basse dosi/citarabina a basse dosi in monoterapia), basato sul modello dei rischi proporzionali di Cox (regressione di Cox), stratificato per strato di prognosi.

^b. Valore-p (*p-value*) a 1 coda derivante dal test dei ranghi logaritmici stratificato basato sul rischio citogenetico.

Figura 1. Diagramma di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale per i pazienti con LMA



Abbreviazioni: IC=intervallo di confidenza; LDAC=citarabina a basse dosi; OS=sopravvivenza globale (*Overall survival*).

Il miglioramento di OS è risultato coerente tra i sottogruppi predefiniti per rischio citogenetico.

Sulla base della risposta rilevata dallo sperimentatore, è stato ottenuto un tasso di risposta completa (CR) (definita come conta assoluta dei neutrofili $\geq 1\,000/\mu\text{L}$, conta delle piastrine $\geq 100\,000/\mu\text{L}$, $< 5\%$ di blasti nel midollo osseo, indipendenza dalle trasfusioni e assenza di malattia extramidollare),

numericamente superiore per pazienti con LMA nel braccio con Daurismo in associazione a citarabina a basse dosi (17,9% [IC 95%: 9,4%, 26,5%]), rispetto al braccio con citarabina a basse dosi in monoterapia (2,6% [IC 95%: 0,0%, 7,7%]).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Daurismo in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della LMA (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

A seguito della somministrazione di una singola dose da 100 mg di glasdegib, il picco della concentrazione plasmatica viene rapidamente raggiunto con una T_{max} mediana di 2 ore. A seguito della somministrazione ripetuta di 100 mg una volta al giorno, allo stato stazionario (*steady state*), la T_{max} mediana di glasdegib variava da circa 1,3 ore a 1,8 ore.

Effetto del cibo

Dopo somministrazione orale di compresse di glasdegib, la biodisponibilità assoluta media è del 77,1% rispetto alla somministrazione endovenosa. La somministrazione di glasdegib con un pasto ipercalorico e ad alto contenuto di grassi ha causato un'esposizione inferiore del 16% (AUC_{inf}), rispetto al digiuno notturno. L'impatto del cibo sulla farmacocinetica di glasdegib non è considerato clinicamente rilevante. Glasdegib può essere somministrato indipendentemente dai pasti.

Dopo una dose di glasdegib di 100 mg una volta al giorno, la media (coefficiente di variazione, %CV) della C_{max} di glasdegib era pari a 1 252 ng/mL (44%) e l' AUC_{tau} era pari a 17 210 ng•h/mL (54%) in pazienti con cancro.

Distribuzione

In vitro, glasdegib è legato per il 91% alle proteine plasmatiche umane. In pazienti con neoplasie ematologiche, a seguito della somministrazione di una singola dose da 100 mg di glasdegib la media (%CV) del volume apparente di distribuzione (V_z/F) era pari a 188 (20) L.

Biotrasformazione

Per glasdegib, le vie metaboliche primarie sono costituite da N-demetilazione, glucuronidazione, ossidazione e deidrogenazione. Nel plasma, i metaboliti N-desmetil e N-glucuronide di glasdegib hanno rappresentato, rispettivamente, il 7,9% e il 7,2% della radioattività in circolo. Altri metaboliti nel plasma hanno rappresentato individualmente <5% della radioattività in circolo.

Studi delle interazioni in vitro

Inibizione e induzione in vitro del CYP

Studi *in vitro* indicano che glasdegib è influenzato dagli inibitori e dagli induttori del CYP3A4. Per ulteriori informazioni sugli induttori del CYP3A4 moderati, vedere il paragrafo 4.5. Un forte inibitore del CYP3A4 ha aumentato l'area media sotto la curva (AUC_{inf}) di circa 2,4 volte e la concentrazione plasmatica massima (C_{max}) del 40% di una singola dose orale da 200 mg di glasdegib in soggetti sani. Un forte induttore del CYP3A4, ha ridotto l' AUC_{inf} media del 70% e la C_{max} del 35% di una singola dose da 100 mg di glasdegib in soggetti sani. L'uso di glasdegib con potenti induttori va evitato; si raccomanda cautela quando si somministra contemporaneamente glasdegib con potenti inibitori del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

Eliminazione

Nei pazienti, dopo una singola dose di 100 mg di glasdegib, l'emivita plasmatica media ($\pm$ DS) di glasdegib era pari a $17,4 \pm 3,7$ ore. Dopo dosi multiple, la media geometrica della clearance orale era pari a 6,45 L/ora. In soggetti sani, a seguito della somministrazione orale di una dose radiomarcata di glasdegib di 100 mg, una media del 48,9% e del 41,7% della radioattività somministrata è stata recuperata, rispettivamente, nelle urine e nelle feci. Il bilancio di massa medio complessivo della radioattività somministrata negli escreti era pari al 90,6%. Il glasdegib immodificato era il componente principale nel plasma umano, rappresentando il 69,4% del materiale totale correlato al farmaco. Il glasdegib immodificato recuperato nelle urine e nelle feci ha rappresentato, rispettivamente, il 17,2% e il 19,5% della dose.

Linearità/Non linearità

Allo stato stazionario (*steady state*), l'esposizione sistemica a glasdegib (C_{max} e AUC_{tau}) è aumentata in maniera proporzionale alla dose nell'intervallo di dosaggio da 5 mg a 600 mg una volta al giorno.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

I dati di uno studio di farmacocinetica dedicato hanno evidenziato che, per glasdegib, il totale delle esposizioni plasmatiche (AUC_{inf} e C_{max}) erano simili tra soggetti con funzionalità epatica normale e soggetti con compromissione epatica moderata (Classe B di Child-Pugh), mentre per i soggetti con compromissione epatica severa (Classe C di Child-Pugh), la media geometrica dei valori di AUC_{inf} e C_{max} era più bassa, rispettivamente, del 24% e del 42%, rispetto al gruppo con funzionalità epatica normale. L'esposizione alla frazione non legata di glasdegib (AUC_{inf} non legata) è aumentata, rispettivamente, del 18% e del 16% nei soggetti con compromissione moderata e severa, rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale. L'esposizione massima alla frazione di glasdegib non legata (C_{max} non legata) è aumentata dell'1% per compromissione epatica moderata ed è diminuita dell'11% per compromissione epatica severa, rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale. Queste variazioni non sono considerate clinicamente rilevanti.

Compromissione renale

In soggetti con vari gradi di compromissione della funzionalità renale, i dati di uno studio dedicato di farmacocinetica indicano che l'esposizione totale a glasdegib (AUC_{inf}) è aumentata, rispettivamente, del 105% e del 102% con compromissione renale moderata ($30 \text{ mL/min} \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL/min}$) e severa ($\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min}$), rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale ($\text{eGFR} \geq 90 \text{ mL/min}$). L'esposizione massima a glasdegib (C_{max}) è aumentata, rispettivamente, del 37% e del 20% per i soggetti con compromissione renale moderata e severa, rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale. Queste variazioni non sono considerate clinicamente rilevanti.

Anziani

Nei pazienti assegnati al trattamento con Daurismo in associazione a citarabina a basse dosi (n = 88; Studio 1), il 97,7% dei pazienti aveva un'età pari o superiore a 65 anni e il 60,2% dei pazienti aveva un'età pari o superiore a 75 anni. Lo Studio 1 non includeva un numero sufficiente di pazienti di età inferiore ai 65 anni per determinare le differenze nelle reazioni avverse riportate da pazienti di età superiore ai 65 anni.

Età, etnia, sesso e peso corporeo

Per i pazienti di età inferiore a 65 anni, i dati disponibili sono limitati. In pazienti adulti (n = 269), le analisi di farmacocinetica di popolazione indicano che non vi sono effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di glasdegib, da età, sesso, etnia, peso corporeo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

A seguito di somministrazione orale a dosi ripetute di glasdegib, nei ratti e nei cani, per una durata, rispettivamente, fino a 26 e 39 settimane, i risultati principali su organi bersaglio includevano rene

(degenerazione/necrosi) nel ratto e nel cane, fegato (necrosi/infiammazione) solo nel cane e testicolo (degenerazione), crescita degli incisivi (necrosi/rottura), crescita ossea (parziale o completa chiusura dell'epifisi) e nervi periferici (degenerazione assonale) solo nel ratto. In entrambe le specie sono state osservate ulteriori manifestazioni cliniche di alopecia, calo ponderale e tremori/contrazione muscolari, noti effetti di classe degli inibitori delle SMO. Queste tossicità sistemiche erano generalmente dose-dipendenti e osservate a esposizioni che variavano da circa $< 0,03$ a 8 volte l'esposizione clinicamente rilevante basata sul confronto da non clinico a clinico dell'AUC non legata, osservata alla dose clinica raccomandata di 100 mg una volta al giorno.

È stata dimostrata completa reversibilità delle tossicità a carico del rene (degenerazione/necrosi), dei nervi periferici (degenerazione assonale), dei tubuli seminiferi (degenerazione testicolare) e osservazioni cliniche di tremori/contrazione muscolari dopo un recupero di 16 settimane, mentre un recupero parziale è stato dimostrato per il fegato (necrosi/infiammazione). Non è stato osservato recupero per alopecia, effetti a carico di ossa e denti e ipospermatogenesi testicolare. Inoltre, nei cani telemetrizzati, è stato osservato un prolungamento dell'intervallo QTc con esposizioni di C_{max} del farmaco non legato circa 4 volte l'esposizione di C_{max} del farmaco non legato osservata alla dose clinica raccomandata di 100 mg una volta al giorno.

In vitro, glasdegib non è risultato mutageno nel test di mutazione inversa batterica (Ames) e non è risultato clastogenico, *in vitro*, nel test di aberrazione cromosomica nei linfociti umani. Glasdegib non è risultato clastogenico o aneugenico nel test del micronucleo nel ratto.

Non sono stati condotti studi di carcinogenicità con glasdegib.

Nei ratti, in studi di tossicità a dosi ripetute, nell'apparato riproduttivo maschile i risultati ottenuti con glasdegib a dosi ≥ 50 mg/kg/die includevano modificazioni testicolari consistenti in ipospermatogenesi di grado da minimo a severo, caratterizzata da perdita, parziale o totale, di spermatogoni, spermatociti e spermatidi e degenerazione testicolare. Non è stata osservata reversibilità dell'ipospermatogenesi, mentre la degenerazione testicolare si è risolta. Nei ratti maschi, la dose alla quale sono stati osservati effetti testicolari avversi è stata identificata in 50 mg/kg/die con corrispondenti esposizioni sistemiche che erano circa 8 volte quelle associate all'esposizione umana osservata alla dose di 100 mg una volta al giorno (sulla base dell'AUC del farmaco non legato nelle rispettive specie). Il margine di sicurezza per NOAEL (10 mg/kg/die) è 0,6, quindi inferiore a quello clinicamente rilevante.

Negli studi di tossicità sullo sviluppo embrio-fetale condotti su ratti e conigli, glasdegib si è rivelato fortemente tossico per il concepito, come dimostrano il completo riassorbimento e/o i feti abortiti e gli effetti teratogeni a livelli di dosaggio inferiori. Gli effetti teratogeni includevano malformazioni cranio-facciali, malformazioni ad arti, zampe/dita, tronco e coda, dilatazione cerebrale, occhi malposizionati/malformati, testa deforme, lingua piccola, palato, denti e visceri assenti, ernia diaframmatica, edema, tronco arterioso persistente, difetti cardiaci, assenza del polmone, assenza della trachea, anomalie costali e vertebrali e strutture malformate o assenti nello scheletro appendicolare (in particolare le ossa lunghe). Sono state osservate gravi malformazioni dello sviluppo ad esposizioni materne sistemiche inferiori all'esposizione umana rilevante alla dose raccomandata di 100 mg una volta al giorno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Sodio amido glicolato
Cellulosa microcristallina (E460(i))
Calcio fosfato dibasico (anidro) (E341(ii))
Magnesio stearato (E470b)

Film di rivestimento

Lattosio monoidrato
Ipromellosa (E464)
Titanio diossido (E171)
Macrogol (E1521)
Triacetina (E1518)
Ferro ossido giallo (E172)
Ferro ossido rosso (E172) (solo compresse da 100 mg)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC (polivinilcloruro) sigillato con un foglio di alluminio contenente 10 compresse rivestite con film o flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura in polipropilene contenente 30 o 60 compresse rivestite con film.

Daurismo 25 mg compresse rivestite con film

Una scatola contiene 60 compresse rivestite con film in 6 blister.
Una scatola contiene 60 compresse rivestite con film in un flacone in HDPE.

Daurismo 100 mg compresse rivestite con film

Una scatola contiene 30 compresse rivestite con film in 3 blister.
Una scatola contiene 30 compresse rivestite con film in un flacone in HDPE.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Daurismo 25 mg compresse rivestite con film

EU/1/20/1451/001

EU/1/20/1451/002

Daurismo 100 mg compresse rivestite con film

EU/1/20/1451/003

EU/1/20/1451/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 giugno 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà assicurarsi che in ciascuno Stato membro in cui Daurismo è commercializzato, tutti i pazienti di sesso maschile ricevano una Scheda di Allerta per il Paziente (Patient Alert Card) dal medico prescrittore. La Scheda di Allerta per il Paziente deve contenere le seguenti informazioni chiave:

- glasdegib può essere presente nel liquido seminale e rappresentare un potenziale rischio di tossicità riproduttiva e dello sviluppo;
- a causa del potenziale rischio di esposizione a glasdegib attraverso il liquido seminale di pazienti uomini, per i soggetti di sesso femminile devono essere adottate efficaci misure

contraccettive (preservativo con spermicida, se disponibile), anche dopo intervento di vasectomia e per almeno 30 giorni dopo l'ultima dose;

- l'importanza di informare gli operatori sanitari appena si sospetti una gravidanza, sia per pazienti di sesso femminile sia per partner di sesso femminile di pazienti uomini;
- un richiamo a non donare il liquido seminale durante il trattamento con Daurismo e per almeno 30 giorni dopo l'ultima dose;
- la raccomandazione ai pazienti di sesso maschile di informarsi su come preservare la loro fertilità in modo efficace prima di iniziare il trattamento con glasdegib.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA DI CARTONE - COMPRESSE DA 25 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Daurismo 25 mg compresse rivestite con film
glasdegib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene glasdegib maleato equivalente a 25 mg di glasdegib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni).

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

60 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1451/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Daurismo 25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTE DEL FLACONE - COMPRESSE DA 25 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Daurismo 25 mg compresse rivestite con film
glasdegib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene glasdegib maleato equivalente a 25 mg di glasdegib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni).

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

60 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/20/1451/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Daurismo 25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER - COMPRESSE DA 25 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Daurismo compresse da 25 mg
glasdegib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Europe MA EEIG (logo del titolare AIC)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA DI CARTONE - COMPRESSE DA 100 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Daurismo 100 mg compresse rivestite con film
glasdegib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene glasdegib maleato equivalente a 100 mg di glasdegib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni).

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/20/1451/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Daurismo 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE - COMPRESSE DA 100 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Daurismo 100 mg compresse rivestite con film
glasdegib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene glasdegib maleato equivalente a 100 mg di glasdegib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni).

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/20/1451/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Daurismo 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER - COMPRESSE DA 100 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Daurismo compresse da 100 mg
glasdegib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Europe MA EEIG (logo del titolare AIC)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Daurismo 25 mg compresse rivestite con film Daurismo 100 mg compresse rivestite con film glasdegib

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Daurismo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Daurismo
3. Come prendere Daurismo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Daurismo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Daurismo e a cosa serve

Daurismo è un medicinale antitumorale contenente il principio attivo glasdegib.

Daurismo è usato in associazione a un altro medicinale antitumorale, citarabina, per il trattamento di pazienti adulti con nuova diagnosi di un tumore del sangue chiamato leucemia mieloide acuta (LMA).

Come funziona Daurismo

Nella LMA, le cellule tumorali, chiamate cellule staminali, producono costantemente nuove cellule tumorali leucemiche. Daurismo agisce bloccando un processo chiave in queste cellule staminali, chiamato via di Hedgehog (Hh), riducendone la capacità di creare nuove cellule tumorali. Bloccando la via di Hh, Daurismo è inoltre in grado di rendere le cellule tumorali più sensibili a un medicinale antitumorale, citarabina, usato per trattare la LMA. La combinazione di Daurismo con il medicinale citarabina può aumentare la durata della sopravvivenza dei pazienti riducendo la crescita del tumore e, possibilmente, aumentando la morte delle cellule tumorali.

Se ha qualsiasi domanda su come funziona Daurismo o sul motivo per cui questo medicinale le è stato prescritto, si rivolga al medico.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Daurismo

Non prenda Daurismo

- se è allergico a glasdegib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (vedere paragrafo 6 "Contenuto della confezione e altre informazioni").

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Daurismo:

- se lei o la sua compagna siete in età fertile (vedere paragrafo 2 "Gravidanza, allattamento e fertilità")

- se ha mai manifestato un prolungamento dell'intervallo QT (una variazione nell'attività elettrica del cuore che può causare gravi irregolarità del ritmo cardiaco) o sa di essere a rischio per questa condizione
- se prende altri medicinali che, le è stato detto, potrebbero prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 2 “Altri medicinali e Daurismo”)
- se le analisi del sangue mostrano livelli anormali degli elettroliti (ad esempio: calcio, magnesio, potassio)
- se ha problemi ai reni
- se ha precedenti di crampi o debolezza muscolari.

Informi immediatamente il medico mentre prende questo medicinale:

- se durante il trattamento con Daurismo ha dolore ai muscoli o avverte crampi o debolezza muscolari di natura sconosciuta. Il medico potrebbe dover modificare la dose o interrompere il trattamento temporaneamente o definitivamente.

Lei dovrà sottoporsi a esami del sangue prima e durante il trattamento per controllare gli elettroliti, l'emocromo, i livelli di creatinina, la funzionalità renale ed epatica, nonché eseguire elettrocardiogrammi.

Bambini e adolescenti

Daurismo non deve essere usato in pazienti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e Daurismo

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Sono inclusi i medicinali acquistati senza prescrizione medica e quelli a base di erbe, poiché Daurismo può influire sul modo in cui agiscono altri medicinali. Inoltre, alcuni medicinali possono influenzare il modo in cui agisce Daurismo.

In particolare, i seguenti medicinali possono aumentare il rischio di effetti indesiderati, se assunti con Daurismo:

- boceprevir, un medicinale usato per il trattamento dell'epatite C
- cobicistat, ritonavir, telaprevir - medicinali usati per trattare l'infezione da HIV
- itraconazolo, ketoconazolo, voriconazolo, posaconazolo - medicinali usati per trattare le infezioni fungine
- troleandomicina, un medicinale usato per trattare le infezioni batteriche
- conivaptan, un medicinale usato per regolare lo squilibrio di acqua e sali
- amiodarone, disopiramide, dofetilide, ibutilide, sotalolo, chinidina - medicinali usati per trattare problemi al cuore
- droperidolo, aloperidolo, pimozide - medicinali usati per il trattamento di disordini psicotici
- moxifloxacina, un medicinale usato per trattare alcuni tipi di infezioni batteriche
- metadone, un medicinale usato per controllare il dolore e per il trattamento della dipendenza da oppioidi.

I seguenti medicinali possono ridurre l'efficacia di Daurismo:

- carbamazepina, fenitoina, medicinali usati per trattare crisi convulsive o attacchi
- rifampicina, un medicinale usato per il trattamento della tubercolosi (TB)
- erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), un prodotto a base di erbe usato per il trattamento di lievi disturbi di depressione e ansia
- enzalutamide, un medicinale usato per il trattamento del cancro della prostata
- mitotano, un medicinale usato per il trattamento del cancro della ghiandola surrenale
- bosentan, un medicinale usato per trattare la pressione del sangue elevata
- efavirenz, etravirina - medicinali usati per trattare l'infezione da HIV
- modafinil, un medicinale usato per trattare i disturbi del sonno
- nafcillina, un medicinale usato per trattare alcuni tipi di infezioni batteriche
- digossina, un medicinale usato per trattare le patologie cardiache.

Daurismo con cibi e bevande

Durante il trattamento con Daurismo bisogna evitare di mangiare pompelmo e bere succo di pompelmo, perché si può modificare la quantità di Daurismo presente nel suo organismo.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Gravidanza

Durante la terapia con Daurismo non deve iniziare una gravidanza e non deve assumerlo in caso di gravidanza. Daurismo può causare gravi difetti congeniti nei neonati o portare alla morte del feto.

Il medico le fornirà ulteriori informazioni sugli effetti di Daurismo sul feto e la sottoporrà a un test di gravidanza prima che inizi ad assumere il medicinale.

Deve consultare immediatamente il medico se lei o la sua partner inizia una gravidanza o sospetta una gravidanza durante il trattamento e per 30 giorni dopo l'ultima dose di Daurismo. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Contraccezione in donne e uomini

Donne

Durante l'assunzione di Daurismo, e per almeno 30 giorni dopo l'ultima dose di Daurismo, deve sempre usare una efficace misura contraccettiva (anticoncezionale). Si rivolga al suo medico per ricevere indicazioni sui metodi contraccettivi più adatti a lei e al suo partner.

Uomini

Durante l'assunzione di Daurismo, e per almeno 30 giorni dopo l'ultima dose di Daurismo, gli uomini devono sempre utilizzare una efficace misura contraccettiva, compresi i preservativi (con spermicida, se disponibile), anche se già sottoposti a vasectomia.

Durante l'assunzione di Daurismo, e per almeno 30 giorni dopo l'ultima dose, non deve mai donare il liquido seminale.

Queste informazioni sono riassunte nella scheda del paziente, che il medico deve consegnare al momento della prescrizione.

Allattamento

Durante l'assunzione di Daurismo, o durante la settimana successiva all'ultima dose di Daurismo, deve evitare di allattare al seno. Non è noto se Daurismo possa passare nel latte materno e danneggiare il bambino.

Fertilità

Daurismo può influire sulla fertilità maschile e femminile. Prima di prendere Daurismo si rivolga al medico per quanto riguarda la conservazione della fertilità.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Durante il trattamento con Daurismo, in caso di stanchezza o crampi muscolari, dolore o nausea (sensazione di star male), presti particolare attenzione durante la guida e l'utilizzo di macchinari.

Daurismo contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè Daurismo è essenzialmente "senza sodio".

Daurismo contiene lattosio

Questo medicinale contiene lattosio (presente nel latte o nei derivati del latte).

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Daurismo

Prenda Daurismo una volta al giorno, intorno alla stessa ora ogni giorno. Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è una compressa da 100 mg assunta per via orale una volta al giorno, indipendentemente dai pasti.

Il medico può ridurre la dose o interrompere il trattamento, temporaneamente o definitivamente. Se lei:

- durante l'assunzione di Daurismo manifesta alcuni effetti indesiderati (vedere paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati");
- mostra risultati anormali degli esami del sangue (vedere paragrafo 2 "Avvertenze e precauzioni");
- sta assumendo medicinali che interferiscono con l'azione di Daurismo (vedere paragrafo 2 "Altri medicinali e Daurismo").

Se vomita dopo aver assunto Daurismo

Se vomita dopo aver assunto una dose di Daurismo, non ne prenda un'altra e prenda la dose successiva alla solita ora.

Se prende più Daurismo di quanto deve

Se accidentalmente dovesse assumere troppe compresse, informi immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere. Può essere necessario l'intervento urgente da parte di un medico.

Se dimentica di prendere Daurismo

Se dimentica di prendere una compressa, la prenda non appena se ne ricorda a meno che non siano trascorse più di 10 ore dall'orario programmato, nel qual caso, salti la dose. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Daurismo

Non interrompa l'assunzione di Daurismo se non indicato dal medico.

È importante assumere Daurismo ogni giorno, finché prescritto dal medico. Se non è possibile assumere il medicinale come prescritto dal medico o se ritiene di non averne più bisogno, si rivolga immediatamente al medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Daurismo può causare gravi difetti congeniti e può inoltre causare la morte di un bambino prima della nascita o poco dopo la nascita. Durante l'assunzione di questo medicinale deve evitare l'inizio di una gravidanza (vedere paragrafo 2 "Cosa deve sapere prima di prendere Daurismo").

Altri effetti indesiderati associati a Daurismo, in combinazione con citarabina, includono:

molto comuni: possono manifestarsi in più di 1 persona su 10

- ridotta capacità di trasporto dell'ossigeno nel sangue (emoglobina bassa)

- perdita di sangue (sanguinamento)
- temperatura corporea superiore alla norma (febbre)
- bisogno di vomitare (nausea)
- appetito ridotto (anoressia)
- dolore muscolare (mialgia)
- sensazione di stanchezza (stanchezza)
- diminuzione del numero di piastrine nel sangue (trombocitopenia)
- feci liquide o acquose (diarrea)
- infezione nei polmoni che rende difficile respirare (infezione polmonare)
- alterazione del gusto
- gonfiore di braccia e gambe
- difficoltà nel passaggio delle feci (stipsi)
- dolore addominale (pancia)
- eruzione cutanea
- respiro corto (dispnea)
- vomito
- perdita di peso
- diminuzione del numero di globuli bianchi (leucopenia)
- diminuzione del numero di un tipo di globuli bianchi (neutrofili) (neutropenia)
- dolore articolare
- perdita di capelli (alopecia)

comuni: possono manifestarsi fino a 1 persona su 10

- modifiche dell'attività elettrica del cuore (elettrocardiogramma)
- cuore che batte troppo velocemente, troppo forte o salta i battiti (palpitazioni al cuore)
- infezione del sangue
- sensazioni di bruciore durante la minzione o un frequente ed impellente stimolo ad urinare (potrebbero essere i sintomi di un'infezione delle vie urinarie)
- irritazione della bocca

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Daurismo

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister o sul flacone dopo "Scad." La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non usi questo medicinale se la confezione è danneggiata o mostra segni di manomissione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Daurismo

- Il principio attivo è glasdegib.

Daurismo 25 mg compresse rivestite con film: ogni compressa rivestita con film contiene glasdegib maleato equivalente a 25 mg di glasdegib.

Daurismo 100 mg compresse rivestite con film: ogni compressa rivestita con film contiene glasdegib maleato equivalente a 100 mg di glasdegib.

- Gli altri componenti sono:
nucleo della compressa: sodio amido glicolato, cellulosa microcristallina, calcio fosfato dibasico anidro e magnesio stearato. Vedere paragrafo 2 “Daurismo contiene sodio”;
rivestimento: lattosio monoidrato, ipromellosa, titanio diossido, macrogol, triacetina, ferro ossido giallo e ferro ossido rosso (solo compresse da 100 mg). Vedere paragrafo 2 “Daurismo contiene lattosio”.

Descrizione dell’aspetto di Daurismo e contenuto della confezione

Compressa rivestita con film (compressa).

Daurismo 25 mg compresse rivestite con film

- Compresse rivestite con film, di forma rotonda, di colore giallo, con la scritta “Pfizer” su un lato e “GLS 25” sul lato opposto.
- Disponibili in blister da 10 compresse. Ogni confezione contiene 60 compresse in 6 blister o in un flacone di plastica.

Daurismo 100 mg compresse rivestite con film

- Compresse rivestite con film, di forma rotonda, di colore arancione chiaro, con la scritta “Pfizer” su un lato e “GLS 100” sul lato opposto.
- Disponibili in blister da 10 compresse. Ogni confezione contiene 30 compresse in 3 blister o in un flacone di plastica.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

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

Produttore

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio:

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

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

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

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

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 A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <https://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.