

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Dasatinib Accordpharma 20 mg pilloli miksija b'rita
Dasatinib Accordpharma 50 mg pilloli miksija b'rita
Dasatinib Accordpharma 70 mg pilloli miksija b'rita
Dasatinib Accordpharma 80 mg pilloli miksija b'rita
Dasatinib Accordpharma 100 mg pilloli miksija b'rita
Dasatinib Accordpharma 140 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Dasatinib Accordpharma 20 mg pilloli miksija b'rita
Kull pillola miksija b'rita fiha 20 mg dasatinib.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 27 mg ta' lactose (bhala monoidrat).

Dasatinib Accordpharma 50 mg pilloli miksija b'rita
Kull pillola miksija b'rita fiha 50 mg dasatinib

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 67.5 mg ta' lactose (bhala monoidrat).

Dasatinib Accordpharma 70 mg pilloli miksija b'rita
Kull pillola miksija b'rita fiha 70 mg dasatinib.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 94.5 mg ta' lactose (bhala monoidrat).

Dasatinib Accordpharma 80 mg pilloli miksija b'rita
Kull pillola miksija b'rita fiha 80 mg dasatinib.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 108 mg ta' lactose (bhala monoidrat).

Dasatinib Accordpharma 100 mg pilloli miksija b'rita
Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg dasatinib.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 135 mg ta' lactose (bhala monoidrat).

Dasatinib Accordpharma 140 mg pilloli miksija b'rita
Kull pillola miksija b'rita fiha 140 mg dasatinib.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 189 mg ta' lactose (bhala monoidrat).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Dasatinib Accordpharma 20 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli miksijin bojod għal offwajt, tondi, b'dijametru ta' 5.6 mm ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, b'"DAS" imnaqqxa fuq naħa wahda u "20" fuq in-naħa l-oħra.

Dasatinib Accordpharma 50 mg pilloli miksija b'rita
Pilloli miksijin, bojod għal offwajt, ovali, 5.7 x 10 mm, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, b'“DAS” imnaqqxa fuq naħa waħda u “50” fuq in-naħa l-oħra.

Dasatinib Accordpharma 70 mg pilloli miksija b'rita
Pilloli miksijin bojodgħal offwajt, tondi, dijametru ta' 8.7 mm, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, b'“DAS” imnaqqxa fuq naħa waħda u “70” fuq in-naħa l-oħra.

Dasatinib Accordpharma 80 mg pilloli miksija b'rita
Pilloli miksijinbojod għal offwajt, f'forma triangolari, 9.9 x 10.2 mm, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, b'“DAS” imnaqqxa fuq naħa waħda u “80” fuq in-naħa l-oħra.

Dasatinib Accordpharma 100 mg pilloli miksija b'rita
Pilloli miksijin bojod għal offwajt, ovali, 7.1 x 14.5 mm, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, b'“DAS” imnaqqxa fuq naħa waħda u “100” fuq in-naħa l-oħra.

Dasatinib Accordpharma 140 mg pilloli miksija b'rita
Pilloli miksijin bojod għal offwajt, tondi, b'dijametru ta' 11 mm, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, b'“DAS” imnaqqxa fuq naħa waħda u “140” fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Dasatinib Accordpharma huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti li jkollhom dawn il-kundizzjonijiet:

- dijanjozi għall-ewwel darba ta' Philadelphia chromosome positive (Ph+) lewkemija majeloġena kronika (CML) fil-faži kronika.
- CML kronika, aċċellerata jew fil-faži blast b'reżistenza jew intolleranza għal terapija fil-passat li tinkludi imatinib.
- Ph+ lewkimja limfoblastika akuta (ALL) u lymphoid blast CML b'reżistenza jew intolleranza għal terapija li tkun saret qabel.

Dasatinib Accordpharma huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti pedjatriċi bi:

- dijanjozi għall-ewwel darba ta' Ph+ CML fil-faži kronika (Ph+ CML-CP) jew Ph+ CML-CP rezistenti jew intolleranti għal terapija preċedenti inkluż imatinib.
- dijanjozi għall-ewwel darba ta' Ph+ ALL flimkien ma' kimoterapija.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tinbeda minn tabib b'esperjenza fid-dijanjozi u trattamenti ta' pazjenti b'lewkimja.

Pożoloġija

Pazjenti adulti

Id-doża tal-bidu rakkomandata għal CML ta' faži kronika hija ta' 100 mg ta' dasatinib darba kuljum.

Id-doża tal-bidu rakkomandata għal CML aċċellerata, majelojd jew tal-faži lymphoid blast (faži avanzata) jew Ph+ ALL hija ta' 140 mg darba kuljum (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika (Ph+ CML-CP u Ph+ ALL)

Id-dożaġġ għat-tfal u għall-adolexxenti huwa abbaži l-piż tal-ġisem (ara Tabella 1). Dasatinib jingħata mill-ħalq darba kuljum fil-forma ta' jew Dasatinib Accordpharma pilloli miksija b'rita jew Dasatinib trab għal sospensjoni orali. Id-doża għandha tiġi kkalkulata mill-ġdid kull 3 xhur abbaži ta' tibdil fil-piż tal-ġisem, jew aktar ta' spiss jekk meħtieġ. Il-pillola mhijiex irrakkomandata għal pazjenti li jiżnu inqas minn 10 kg; għandu jintuża t-trab għal sospensjoni orali għal dawn il-pazjenti. Iż-żieda jew it-

tnaqqis fid-doża hi rakkomandata bbażata fuq ir-rispons u t-tollerabilità individwali tal-pazjent. M'hemmx esperjenza bi trattament b'Dasatinib Accordpharma fi tfal taht l-età ta' sena.

Dasatinib Accordpharma pilloli miksija b'rita u Dasatinib trab għal sospensjoni orali mhumiex bijoekwivalenti. Il-pazjenti li jistgħu jibilgħu l-pilloli u li jixtiequ jaqilbu minn Dasatinib trab għal sospensjoni orali għal Dasatinib Accordpharma pilloli jew il-pazjenti li ma jistgħux jibilgħu l-pilloli u li jixtiequ jaqilbu mill-pilloli għas-sospensjoni orali, jistgħu jagħmlu dan, diment li jiġu segwiti r-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ korretti għad-dożaġġ.

Id-dożaġġ ta' kuljum tal-bidu rakkomandat ta' Dasatinib Accordpharma pilloli f'pazjenti pedjatriċi huwa muri f'Tabella 1.

Tabella 1: Dożaġġ ta' Dasatinib Accordpharma pilloli għal pazjenti pedjatriċi b'Ph+ CML-CP jew Ph+ ALL

Piż tal-ġisem (kg) ^a	Doża ta' kuljum (mg)
10 sa inqas minn 20 kg	40 mg
20 sa inqas minn 30 kg	60 mg
30 sa inqas minn 45 kg	70 mg
tal-inqas 45 kg	100 mg

^a Il-pillola mhijiex rakkomandata għal pazjenti li jiżnu inqas minn 10 kg; it-trab għal sospensjoni orali għandu jintuża għal dawn il-pazjenti.

It-tul tat-trattament

Fl-istudji kliniċi, kura b'dasatinib f'adulti b'Ph+ CML-CP, CML aċċellerata, majelojd jew tal-faži lymphoid blast (faži avanzata), jew Ph+ ALL u pazjenti pedjatriċi b'Ph+ CML-CP tkomplet sal-progressjoni tal-marda jew sakemm ma baqgħetx tiġi ttollerata mill-pazjent. L-effett tal-waqfien tat-trattament fuq l-eżitu fit-tul tal-marda wara li ntlahaq rispons ċitoġenetiku jew molekulari [li jinkludi respons ċitoġenetiku komplet (CCyR), rispons molekulari maġġuri (MMR) u MR4.5] ma ġiex investigat.

Fl-istudji kliniċi, kura b'dasatinib f'pazjenti pedjatriċi b'Ph+ ALL ingħatat kontinwament, miżjuda ma' blokk suċċessivi ta' kimoterapija ewlenija, għal durata massima ta' sentejn. F'pazjenti li jirċievu trapjant ta' ċelloli staminali sussegwenti, dasatinib jista' jingħata għal sena addizzjonali wara t-trapjant.

Biex tikseb id-doża rakkomandata, Dasatinib Accordpharma hu disponibbli bħala pilloli miksija b'rita ta' 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg u 140 mg. Iż-żieda jew it-tnaqqis fid-doża hi rakkomandata bbażata fuq ir-rispons u t-tollerabilità tal-pazjent.

Żieda fid-doża

Fl-istudji kliniċi f'pazjenti adulti b'CML u Ph+ ALL, kienet permessa żieda fid-doża sa 140 mg darba kuljum (CML ta' faži kronika) jew 180 mg darba kuljum (CML ta' faži avanzata jew Ph+ ALL) f'pazjenti li ma kellhomx respons ematoloġiku jew ċitoġenetiku fid-doża tal-bidu rakkomandata.

Iż-żidiet fid-doża li ġejjin murija f'Tabella 2 huma rakkomandati f'pazjenti pedjatriċi b'Ph+ CML-CP li ma jiksbox rispons ematoloġiku, ċitoġenetiku u molekulari fil-punti taż-żmien rakkomandati, skont il-linji gwida tat-trattament attwali, u li jittolleraw il-kura.

Tabella 2: Żieda fid-doża għal pazjenti pedjatriċi b'Ph+ CML-CP

Pilloli	Doża (doża massima kuljum)	
	Doża tal-bidu	Żieda
	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg
	70 mg	90 mg
	100 mg	120 mg

Żieda fid-doża mhijiex rakkomandata għal pazjenti pedjatriċi b'Ph+ ALL, peress li Dasatinib Accordpharma jingħata flimkien ma' kimoterapija f'dawn il-pazjenti.

Aġġustamenti tad-doża għal reazzjonijiet avversi

Majelosuppressjoni

Fl-istudji kliniċi, majelosuppressjoni kienet ikkontrollata billi twaqqfet jew tnaqqset id-doża, jew twaqqfet it-terapija studjata. Intużaw trasfużjonijiet ta' platelets u ta' ċelloli ħomor skont il-bżonn. Il-fattur ta' tkabbir ematopojetiku ntuża f'pazjenti b'majelosuppressjoni reżistenti.

Il-linji gwida għal modifiki fid-doża fl-adulti huma miġbura fil-qosor f'Tabella 3 u fil-pazjenti pedjatriċi b'Ph+ CML-CP f'Tabella 4. Il-linji gwida għal pazjenti pedjatriċi b'Ph+ ALL ikkurata flimkien ma' kimoterapija jinsabu f'paragrafu separat wara t-tabelli.

Tabella 3: Aġġustamenti fid-doża għal newtropenja u tromboċitopenja fl-adulti

<p>Adulti b'CML ta' fażi kronika (doża tal-bidu 100 mg darba kuljum)</p>	<p>ANC < 0.5 x 10⁹/L u/jew platelets < 50 x 10⁹/L</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Waqqaf it-trattament sakemm ANC ≥ 1.0 x 10⁹/L u platelets ≥ 50 x 10⁹/L. 2. Erga' ibda t-trattament bid-doża originali tal-bidu. 3. Jekk platelets < 25 x 10⁹/L u/jew ikun hemm rikorrenza ta' ANC ta' < 0.5 x 10⁹/L għal > 7 ġranet, irrepeti numru 1 u erga' ibda t-trattament b'doża mnaqqsa ta' 80 mg darba kuljum għat-tieni episodju. Għat-tielet episodju, kompli naqqas id-doża għal 50 mg darba kuljum (għal pazjenti ddiġanjostikati għall-ewwel darba) jew waqqaf it-trattament (għal pazjenti li huma reżistenti jew intolleranti għal terapija fil-passat li tinkludi imatinib).
<p>Adulti b'CML u Ph+ ALL b'fażi aċċellerata u splussiva (doża tal-bidu 140 mg darba kuljum)</p>	<p>ANC < 0.5 x 10⁹/L u/jew platelets < 10 x 10⁹/L</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Iċċekkja jekk iċ-ċitopenja hiex relatata mal-lewkimja (aspirate tal-mudullun jew bijopsija). 2. Jekk iċ-ċitopenja ma tkunx relatata mal-lewkimja, waqqaf it-trattament sakemm ANC ≥ 1.0 x 10⁹/L u platelets ≥ 20 x 10⁹/L u erga' ibda bid-doża originali tal-bidu. 3. F'każ ta' rikorrenza ta' ċitopenja, irrepeti numru 1 u erga' ibda t-trattament b'doża mnaqqsa ta' 100 mg darba kuljum (it-tieni episodju) jew 80 mg darba kuljum (it-tielet episodju). 4. Jekk iċ-ċitopenja tkun relatata ma' lewkimja, ikkunsidra żieda fid-doża sa 180 mg darba kuljum.

ANC: għadd assolut ta' newtrofili

Tabella 4: Aġġustamenti fid-doża għal newtrogenja u tromboċitopenja f'pazjenti pedjatriċi b'Ph+ CML-CP

	Doża (doża massima kull jum)		
	Doża tal-bidu oriġinali	Tnaqqis fid-doża ta' livell wiehed	Tnaqqis fid-doża ta' żewġ livelli
1 Jekk iċ-ċitopenja tippersisti għal aktar minn 3 ġimgħat, iċċekkja jekk iċ- ċitopenja hiex relatata mal-lewkimja (aspirate tal-mudullun jew bijopsija).	Pillola 40 mg 60 mg 70 mg 100 mg	20 mg 40 mg 60 mg 80 mg	* 20 mg 50 mg 70 mg
2 Jekk iċ-ċitopenja ma tkunx relatata mal-lewkimja, waqqaf it-trattament sakemm ANC $\geq 1.0 \times 10^9/L$ u platelets $\geq 75 \times 10^9/L$ u kompli bid-doża oriġinali tal-bidu jew b' doża mnaqqsa.			
3 Jekk iċ-ċitopenja terġa' sseħħ, irrepeti aspirate tal-mudullun/bijopsija u kompli t-trattament b'doża mnaqqsa.			

ANC: għadd assolut ta' newtrofili

*doża ta' pilloli aktar baxxa mhijiex disponibbli

Għal pazjenti pedjatriċi b'Ph+ CML-CP, jekk terġa' sseħħ newtrogenja jew tromboċitopenja ta' Grad ≥ 3 waqt rispons ematoloġiku shiħ (CHR), dasatinib għandu jiġi interrott u jista' sussegwentement jitkompla b' doża mnaqqsa. Għandu jiġi implimentat kif meħtieġ tnaqqis fid-doża temporanju għal gradi intermedji ta' ċitopenja u rispons tal-marda.

Għal pazjenti pedjatriċi b'Ph+ ALL, mhi rakkomandata l-ebda modifika fid-doża f'każijiet ta' tossiċitajiet ematoloġiċi ta' Grad 1 sa 4. Jekk in-newtrogenja u/jew it-tromboċitopenja jirriżultaw f'dewmien tal-blokk li jmiss ta' kura b'aktar minn 14-il jum, dasatinib għandu jiġi interrott u jitkompla bl-istess livell tad-doża ladarba tinbeda l-blokka li jmiss ta' kura. Jekk in-newtrogenja u/jew it-tromboċitopenja jippersistu u l-blokka li jmiss ta' kura tiġi ttardjata b'7 ijiem oħra, għandha ssir valutazzjoni tal-mudullun sabiex tiġi vvalutata ċ-ċellularità u l-perċentwal ta' blasts. Jekk iċ-ċellularità tal-mudullun tkun $< 10\%$, il-kura b'dasatinib għandha tiġi interrotta sa ANC $> 500/\mu L$ ($0.5 \times 10^9/L$), li f'dan il-każ, il-kura tista' titkompla bid-doża shiħa. Jekk iċ-ċellularità tal-mudullun tkun $> 10\%$, tista' tiġi kkunsidrata t-tkomplija tal-kura b'dasatinib.

Reazzjonijiet avversi mhux ematoloġiċi

Jekk tiżviluppa reazzjoni avversa moderata mhux ematoloġika ta' grad 2 b'dasatinib, il-kura għandha titwaqqaf sakemm ir-reazzjoni avversa tkun fieqet jew reġġhet lura għal-linja bażi. L-istess doża għandha titkompla jekk din tkun l-ewwel okkorrenza u d-doża għandha titnaqqas jekk din tkun reazzjoni avversa rikorrenti. Jekk tiżviluppa reazzjoni serja mhux ematoloġika ta' grad 3 jew 4 b'dasatinib, irid jitwaqqaf it-trattament sakemm ir-reazzjoni avversa tkun giet solvuta. Minn hemm 'il quddiem, it-trattament jista' jerġa' jinbeda skont il-ħtieġa b' doża mnaqqsa, jiddependi fuq kemm kienet severa ir-reazzjoni avversa. Għal pazjenti b'CML fil-fazi kronika, li rċivew 100 mg darba kuljum, tnaqqis fid-doża għal 80 mg darba kuljum bi tnaqqis addizzjonali minn 80 mg darba kuljum għal 50 mg darba kuljum, jekk meħtieġ, hu rakkomandat. Għal pazjenti b'CML fil-fazi avvanzata jew

Ph+ ALL, li rċivew 140 mg darba kuljum, tnaqqis fid-doża għal 100 mg darba kuljum bi tnaqqis addizzjonali minn 100 mg darba kuljum għal 50 mg darba kuljum, jekk meħtieġ, hu rakkomandat. F'pazjenti pedjatriċi b'CML-CP b'reazzjonijiet avversi mhux ematoloġiċi, għandhom jiġu segwiti r-rakkomandazzjonijiet għal tnaqqis fid-doża għar-reazzjonijiet avversi ematoloġiċi li huma deskritti hawn fuq. F'pazjenti pedjatriċi b'Ph+ ALL b'reazzjonijiet avversi mhux ematoloġiċi, jekk ikun meħtieġ, għandu jiġi segwit livell wieħed ta' tnaqqis fid-doża, skont ir-rakkomandazzjonijiet għal tnaqqis fid-doża għar-reazzjonijiet avversi ematoloġiċi li huma deskritti hawn fuq.

Effużjoni plewrali

Jekk tkun iddijanostikata tnixxija plewrali, l-għoti ta' dasatinib għandu jitwaqqaf sakemm il-pazjent jiġi eżaminat, ikun bla sintomi jew ikun reġa' lura għal-linja bażi. Jekk l-episodju ma jmurx għall-aħjar fi żmien bejn wieħed u iehor ġimgħa, għandu jiġi kkunsidrat kors ta' dijuretiċi jew kortikosteroidi jew it-tnejn li jingħataw fl-istess hin (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Wara l-fejqaq tal-ewwel episodju, għandu jiġi kkunsidrat l-introduzzjoni mill-ġdid ta' dasatinib fl-istess livell ta' doża. Wara l-fejqaq ta' episodju sussegwenti, dasatinib bi tnaqqis ta' livell ta' doża waħda għandu jerga' jiġi introdott. Wara l-fejqaq ta' episodju sever (grad 3 jew 4), il-kura tista' titkompla kif xieraq b'doża mnaqqsa skont is-severità inizjali tar-reazzjoni avversa.

Tnaqqis fid-doża għal użu konkomitanti ta' inibituri qawwija ta' CYP3A4

L-użu konkomitanti ta' inibituri qawwija ta' CYP3A4 u meraq tal-grejpfrut ma' Dasatinib Accordpharma għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5). Jekk ikun possibbli, għandha tintgħazel medikazzjoni konkomitanti bl-ebda potenzjal tal-inibizzjoni tal-enzima jew b'wieħed minimu. Jekk Dasatinib Accordpharma irid jingħata ma' inibitur qawwi ta' CYP3A4, ikkunsidra tnaqqis fid-doża għal:

- 40 mg kuljum għal pazjenti li jkunu qed jieħdu Dasatinib Accordpharma 140 mg pillola kuljum.
- 20 mg kuljum għal pazjenti li jkunu qed jieħdu Dasatinib Accordpharma 100 mg pillola kuljum.
- 20 mg kuljum għal pazjenti li jkunu qed jieħdu Dasatinib Accordpharma 70 mg pillola kuljum.

Għal pazjenti li jkunu qed jieħdu Dasatinib Accordpharma 60 mg jew 40 mg kuljum, ikkunsidra l-interruzzjoni tad-doża ta' Dasatinib Accordpharma sakemm l-inibitur ta' CYP3A4 jitwaqqaf, jew il-qlib għal doża aktar baxxa bil-formulazzjoni ta' Dasatinib trab għal sospensjoni orali (ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal Dasatinib trab għal sospensjoni orali). Halli perjodu ta' washout ta' madwar ġimgħa wara li jitwaqqaf l-inibitur qabel terġa' tibda Dasatinib Accordpharma.

Dawn id-dożi mnaqqsa ta' Dasatinib Accordpharma huma previsti li jaġġustaw l-erja taht il-kurva (AUC) għall-medda osservata mingħajr inibituri ta' CYP3A4; madankollu, m'hemmx dejta klinika disponibbli b'dawn l-aġġustamenti fid-doża f'pazjenti li jirċievu inibituri qawwija ta' CYP3A4. Jekk Dasatinib Accordpharma ma jiġix ittollerat wara tnaqqis fid-doża, jew waqqaf l-inibitur qawwi ta' CYP3A4 jew interrompi Dasatinib Accordpharma sakemm jitwaqqaf l-inibitur. Halli perjodu ta' washout ta' madwar ġimgħa wara li jitwaqqaf l-inibitur qabel tiżdied id-doża ta' Dasatinib Accordpharma.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Ma ġew osservati ebda differenzi farmakokinetiċi klinikament rilevanti relatati mal-età f'dawn il-pazjenti.

M'hemmx bżonn ta' rakkomandazzjoni ta' doża speċifika għall-anzjani.

Indeboliment epatiku

Pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif, moderat jew sever jistgħu jirċievu d-doża rakkomandata tal-bidu. Madankollu, Dasatinib Accordpharma għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment epatiku (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment renali

Ma sarux studji kliniċi b'dasatinib f'pazjenti b'funzjoni renali imnaqqsa (l-istudju fuq pazjenti ddiyanostikati għall-ewwel darba b'CML fil-fażi kronika eskluđa pazjenti b'konċentrazzjoni ta' kreatinina fis-serum ta' >3 darbiet tal-oġġla limitu tal-medda normali, u studji fuq pazjenti b'CML fil-

fażi kronika b'reżistenza jew intolleranza għal terapija b'imatinib fil-passat eskłuda pazjenti b'koncentrazzjoni tal-kreatinina fis-serum >1.5 darbiet l-ogħla limitu tal-medda normali). Minhabba li t-tneħħija mill-kliewi ta' dasatinib u tal-metaboliti tiegħu hija <4 %, mhux mistenni li jkun hemm tnaqqis fit-tneħħija totali mill-gisem f'pazjenti b'insuffiċjenza renali.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Dasatinib Accordpharma għandu jingħata mill-ħalq.

Il-pilloli miksija b'rita m'għandhomx jifarrku, jinqasmu jew jintmagħdu biex tinżamm konsistenza fid-dożagġ u jitnaqqas ir-riskju tal-esponiment dermali; dawn għandhom jinbelgħu shaħ. Il-pilloli miksija b'rita m'għandhomx jinxterdu peress li l-esponiment f'pazjenti li jirċievu pillola li tinfirex huwa aktar baxx minn f'dawk li jibilgħu pillola shaħ. Dasatinib trab għal sospensjoni orali huwa disponibbli wkoll għal Ph+ CML-CP pedjatrika u pazjenti b'Ph+ ALL, u pazjenti adulti b'CML-CP, li ma jistgħux jibilgħu pilloli shaħ. Dasatinib Accordpharma jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta u għandhom jittiehdu b'mod konsistenti filgħodu jew filgħaxija (ara sezzjoni 5.2). Dasatinib Accordpharma m'għandux jittiehed mal-grejpfrut jew mal-meraq tal-grejpfrut (ara sezzjoni 4.5).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Interazzjonijiet klinikalment rilevanti

Dasatinib huwa sottostrat u inibitur ta' cytochrome P450 (CYP) 3A4. Għalhekk hemm il-possibilità li jkollu effett fuq prodotti mediċinali oħra mogħtija flimkien miegħu li jiġu metabolizzati primarjament b'CYP3A4 jew jimmodulaw l-attività ta' CYP3A4 (ara sezzjoni 4.5).

L-għoti fl-istess hin ta' dasatinib ma' prodotti mediċinali jew sustanzi li jinibixxu CYP3A4 b'mod qawwi (eż. ketoconazole, itraconazole, erythromycin, clarithromycin, ritonavir, telithromycin, meraq tal-grejpfrut) jista' jżid l-espożizzjoni għal dasatinib. Għalhekk, f'pazjenti li qed jieħdu dasatinib, l-għoti fl-istess hin ta' inibitur qawwi ta' CYP3A4 qawwi m'huwix rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

L-għoti fl-istess hin ta' dasatinib ma' prodotti mediċinali li jinduċu CYP3A4 (eż. dexamethasone, phenytoin, carbamazepine, rifampicin, phenobarbital jew preparazzjonijiet li ġejjin mill-ħxejjex li fihom *Hypericum perforatum*, magħruf ukoll bħala St. John's Wort) jista' jnaqqas b'mod sostanzjali l-espożizzjoni għal dasatinib, bil-possibilità li jiżdied ir-riskju li intervent terapewtiku ma jirnexxi. Għalhekk, f'pazjenti li qed jieħdu dasatinib, għandhom jingħazlu prodotti mediċinali alternattivi li għandhom anqas possibbiltà li jinduċu CYP3A4 (ara sezzjoni 4.5).

L-għoti fl-istess hin ta' dasatinib ma' sottostrat ta' CYP3A4 jista' jżid l-espożizzjoni għas-sottostrat ta' CYP3A4. Għalhekk, wiehed għandu joqgħod attent meta dasatinib jingħata flimkien ma' sottostrat ta' CYP3A4 b'indici terawpetiku dejjaq, bħalma huma astemizole, terfenadine, cisapride, pimizide, quinidine, bepridil jew alkolojdi tal-ergot (ergotamine, dihydroergotamine) (ara sezzjoni 4.5).

L-għoti fl-istess hin ta' dasatinib ma' antagonist ta' histamine-2 (H₂) (eż. famotidine), inibituri tal-proton pump (eż. omeprazole), jew aluminium hydroxide/magnesium hydroxide jista' jnaqqas l-espożizzjoni ta' dasatinib. Għalhekk, antagonist ta' H₂ u inibituri tal-proton pump m'huwix rakkomandati u prodotti ta' aluminium hydroxide/magnesium hydroxide għandhom jittiehdu sa sagħtejn qabel, jew sagħtejn wara li jittiehed dasatinib (ara sezzjoni 4.5).

Popolazzjonijiet speċjali

Ibbażat fuq is-sejbiet minn studju dwar il-farmakokinetika ta' doži singli, pazjenti b'indeboliment epatiku hafif, moderat jew sever, jistgħu jirċievu d-doża rakkomandata tal-bidu (ara sezzjoni 5.2). Minhabba l-limitazzjonijiet ta' dan l-istudju kliniku, Hu rakkomandat li wiehed juża kawtela meta jagħti dasatinib lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied minn moderat sa sever.

Reazzjonijiet avversi importanti

Majelosuppressjoni

It-trattament b'dasatinib hu assoċjat ma' anemija, newtrogenja u tromboċitopenja. L-okkorrenza tagħhom hija aktar kmieni u aktar frekwenti f'pazjenti b'CML jew Ph+ ALL f'fażi avvanzata milli b'CML b'fażi kronika. F'pazjenti adulti b'CML f'fażi avvanzata jew b'Ph+ ALL ikkurati b'dasatinib bħala monoterapija, l-għadd tad-demem sħiħ (CBCs) għandu jsir kull ġimgħa għall-ewwel xahrejn, imbagħad darba fix-xahar wara dan, jew skont kif ikun indikat klinikament. F'pazjenti adulti u pejdatriċi b'CML ta' fażi kronika, l-għadd tad-demem sħiħ għandu jitwettaq kull ġimagħtejn għal 12- il ġimgħa, imbagħad kull 3 xhur wara dan jew kif ikun klinikament indikat. F'pazjenti pedjatriċi b'Ph+ ALL ikkurati b'dasatinib flimkien ma' kimoterapija, is-CBCs għandu jitwettaq qabel il-bidu ta' kull blokk ta' kimoterapija u kif ikun indikat klinikament. Waqt il-blokk ta' konsolidazzjoni ta' kimoterapija, is-CBCs għandu jitwettaq kull jumejn sal-irkupru (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8). Il-majelosuppressjoni hija ġeneralment riversibbli u normalment tiġi mmaniġġjata bil-waqfien temporanju ta' dasatinib jew bi tnaqqis fid-doża.

Fsada

F'pazjenti b'CML fil-faży kronika (n = 548), 5 pazjenti (1 %) li kienu qed jirċievu dasatinib kellhom emorraġija ta' grad 3 jew 4. Fi studji kliniċi f'pazjenti b'CML f'faży avvanzata li kienu qegħdin jirċievu d-doża rakkomandata ta' dasatinib (n = 304), emorraġija severa tas-sistema nervuża ċentrali (CNS) ġrat f'1 % tal-pazjenti. Każ wieħed kien fatali u kien assoċjat ma' Kriterji ta' Tossiċità Komuni (CTC) tromboċitopenja tar-4 grad. F'6 % tal-pazjenti b'CML f'faży avvanzata kien hemm emorraġija gastrointestinali ta' grad 3 jew 4 u ġeneralment kellhom bżonn iwaqqfu l-kura u ssirillhom trasfużjoni. Emorraġiji oħrajn ta' grad 3 jew 4 seħħew fi 2 % tal-pazjenti b'CML f'faży avvanzata. Il-biċċa l-kbira ta' reazzjonijiet avversi ta' fsada f'dawn il-pazjenti kienu tipikament assoċjati ma' tromboċitopenja ta' grad 3 jew 4 (ara sezzjoni 4.8). Flimkien ma' dan, assaġġi ta' plejlits *in vitro* u *in vivo* jissuggerixxu li t-trattament b'dasatinib jaffettwa b'mod riversibbli l-attivazzjoni tal-plejlits.

Għandha tintuża kawtela jekk il-pazjenti jkollhom il-htieġa li jieħdu prodotti mediċinali li jinibixxu l-funzjoni tal-platelets jew antikoagulanti.

Akkumulazzjoni tal-fluwidi

Dasatinib hu assoċjat ma' akkumulazzjoni ta' fluwidi. Fl-istudju kliniku ta' Faży III fuq pazjenti ddijanostikati għall-ewwel darba b'CML fil-faży kronika, żamma ta' fluwidu ta' grad 3 jew 4 kienet irrappurtata fi 13-il pazjent (5 %) fil-grupp ta' kura b'dasatinib u f'2 pazjenti (1 %) fil-grupp ta' kura b'imatinib wara minimu ta' 60 xahar ta' follow-up (ara sezzjoni 4.8). Fil-pazjenti kollha kkurati b'dasatinib li kellhom CML fil-faży kronika, żamma severa ta' fluwidu seħħet fi 32 pazjent (6 %) li kienu qegħdin jirċievu dasatinib fid-doża rakkomandata (n = 548). Fi studji kliniċi f'pazjenti b'CML f'faży avvanzata jew b'Ph+ ALL li kienu qegħdin jirċievu dasatinib bid-doża rakkomandata (n = 304), retenzjoni tal-fluwidi ta' grad 3 jew 4 ġiet irrappurtata fi 8 % tal-pazjenti, inkluż effużjoni plewrali u perikardjali ta' grad 3 jew 4 rappurtati f'7 % u f'1 % tal-pazjenti, rispettivament. F'dawn il-pazjenti, edema pulmonari ta' grad 3 jew 4 u pressjoni għolja pulmonari kienu t-tnejn li huma rappurtati f'1 % tal-pazjenti.

Pazjenti li jiżviluppaw sintomi li jagħtu indikazzjoni ta' effużjoni tal-plewra bħalma huma dispneja jew sogħla vojta għandhom jiġu evalwati b'X-ray tas-sider. Effużjoni tal-plewra ta' Grad 3 jew 4 jista' jkollha bżonn toraċoċenteżi u terapija bl-ossigenu. Reazzjonijiet avversi ta' akkumulazzjoni ta' fluwidi kienu tipikament ikkontrollati b'miżuri ta' kura t'appoġġ li jinkludu pilloli dijuretici u korsijiet qosra ta' sterojdi (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8). Pazjenti ta' 65 sena u akbar huma aktar probabbli minn pazjenti iżgħar li jesperjenzaw effużjoni plewrali, dispnea, sogħla, effużjoni perikardijaka u insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, u għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib. Gew irrappurtati anke każijiet ta' chylothorax f'pazjenti li wrew effużjoni tal-plewra (ara sezzjoni 4.8).

Pressjoni għolja arterjali pulmonari (PAH)

PAH (pressjoni għolja arterjali pulmonari pre-kapillari kkonfermata b'katiterizzazzjoni tal-parti l-lemnija tal-qalb) ġiet irrappurtata f'assoċjazzjoni ma' kura b'dasatinib (ara sezzjoni 4.8). F'dawn il-każijiet, il-PAH ġiet irrappurtata wara l-bidu tat-terapija b'dasatinib, inkluż wara aktar minn sena ta' kura.

Qabel il-bidu tal-kura b'dasatinib, il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għal sinjali u sintomi ta' marda kardjopulmonari li jista' jkollhom. Għandha ssir ekokardjografija malli tinbeda l-kura f'kull pazjent li juri sintomi ta' mard kardijaku u din għandha tiġi kkunsidrata f'pazjenti b'fatturi ta' riskju għal mard kardijaku jew pulmonari. Pazjenti li jiżviluppaw dispnea u ghejja wara l-bidu tal-kura għandhom jiġu evalwati għal etjoloġiji komuni inkluż effużjoni plewrali, edema pulmonari, anemija jew infiltrazzjoni tal-pulmun. Skont ir-rakkomandazzjonijiet għall-ġestjoni ta' reazzjonijiet avversi mhux ematoloġiċi (ara sezzjoni 4.2) matul din l-evalwazzjoni, id-doża ta' dasatinib għandha titnaqqas jew inkella l-kura għandha titwaqqaf. Jekk ma tinstab ebda spjegazzjoni, jew jekk ma jkun hemm ebda titjib bi tnaqqis jew waqfien tad-doża, għandha tiġi kkunsidrata d-dijanjozi tal-PAH. L-approċċ dijanjostiku għandu jsegwi linji gwida ta' Prattika Standard. Jekk PAH tkun ikkonfermata, dasatinib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti. Għandu jsir 'follow up' skont linji gwida ta' Prattika Standard. Titjib fil-parametri emodinamiċi u kliniċi ġie osservat f'pazjenti kkurati b'dasatinib wara l-waqfien tal-kura b'dasatinib.

Titwil tal-QT

Tagħrif in vitro jissuggerixxi li dasatinib għandu l-potenzjal li jtaqwal ir-ripolarizzazzjoni ventrikulari kardijaka (Intervall QT) (ara sezzjoni 5.3). F'258 pazjent ikkurati b'dasatinib u f'258 pazjent ikkurati b'imatinib b'minimu ta' 60 xahar ta' follow-up fl-istudju ta' Fażi III f'pazjenti ddiyanjostikati għall-ewwel darba b'CML fil-fażi kronika, pazjent wiehed (<1%) f'kull grupp kellu titwil tal-QTc irrappurtat bħala reazzjoni avversa. Il-medjan tat-tibdil fil-QTcF mil-linja bażi kien ta' 3.0 msec f'pazjenti kkurati b'dasatinib meta mqabbel ma' 8.2 msec f'pazjenti kkurati b'imatinib. Pazjent wiehed (<1%) f'kull grupp kellu QTcF ta' >500 msec. Fi 865 pazjent bil-lewkimja, ittratti b'dasatinib fi studji kliniċi ta' Fażi II, il-bidliet medji mil-linja bażi fl-intervall QTc bl-użu tal-metodu Fridericia (QTcF) kienu 4-6 msec; l-intervalli ta' kunfidenza ta' aktar minn 95 % għall-bidliet medji kollha mil-linja bażi kienu <7 msec (ara sezzjoni 4.8).

Mill-2,182 pazjent b'reżistenza jew intolleranza għal terapija b'imatinib fil-passat li rċivew dasatinib fl-istudji kliniċi, 15 (1%) kellhom titwil tal-QTc irrappurtat bħala reazzjoni avversa. Wiehed u għoxrin minn dawn il-pazjenti (1 %) esperjenzaw QTcF >500 msec.

Dasatinib għandu jingħata b'kawtela lil pazjenti li għandhom jew li jista' jiżviluppallhom titwil tal-QTc. Dawn jinkludu pazjenti b'ipokalemja jew b'ipomanjesemija, pazjenti bis-sindromu ta' QT twil kongenitali, pazjenti li jiehdu prodotti mediċinali kontra l-arritmija jew prodotti mediċinali oħra li jwasslu għal titwil tal-QT, u terapija b'doża għolja kumulattiva ta' anthracycline. Qabel ma jingħata dasatinib għandhom jiġu kkoreġuti l-ipokalemja jew l-ipomanjesemija.

Reazzjonijiet kardijaċi avversi

Dasatinib kien studjat fi studju kliniku fejn 519-il pazjent iddiyanjostikat għall-ewwel darba b'CML fil-fażi kronika ntgħazel b'mod każwali u li kien jinkludi wkoll pazjenti b'mard kardijaku fil-passat. Ir-reazzjonijiet kardijaċi avversi ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb/disfunzjoni kardijaka, effużjoni perikardijaka, arritmiji, palpittazzjonijiet, titwil tal-QT u infart mijokardijaku (fosthom fatali), kienu rrappurtati f'pazjenti li kienu qed jieħdu dasatinib. Reazzjonijiet avversi kardijaċi kienu aktar frekwenti f'pazjenti b'fatturi ta' riskju jew b'passat medika ta' mard kardijaku. Pazjenti b'fatturi ta' riskju (eż. pressjoni għolja, iperlipidemija, dijabete) jew passat mediku ta' mard kardijaku (eż. intervent koronarju perkutaneju fil-passat, mard dokumentat tal-arterja koronarja) għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni għal sinjali jew sintomi kliniċi li jkunu konsistenti ma' disfunzjoni kardijaka bħal uġiġh fis-sider, qtugħ ta' nifs, u dijaforesi.

Jekk jiżviluppaw sinjali jew sintomi kliniċi, it-tobba huma rakkomandati li jinterrompu l-għoti ta' u jikkunsidraw il-htieġa għal trattament speċifiku ta' CML alternattiv. Wara l-fejtan, għandha ssir evalwazzjoni funzjonali qabel ma titkompla l-kura b'dasatinib. Dasatinib jista' jitkompla fid-doża oriġinali għal reazzjonijiet avversi hfief/moderati (\leq grad 2) u jitkompla bi tnaqqis fil-livell ta' doża għal reazzjonijiet avversi severi (\geq grad 3) (ara sezzjoni 4.2). Pazjenti li jkomplu bil-kura għandhom jiġu mmonitorjati perijodikament.

Pazjenti b'mard kardjovaskulari mhux ikkontrollat jew sinifikanti ma ġewx inklużi f'dawn l-istudji kliniċi.

Mikroangjopatija trombotika (TMA)

Inibituri tat-tyrosine kinase tal-BCR-ABL ġew assoċjati ma' mikroangjopatija trombotika (TMA), inkluż rapporti ta' każijiet individwali għal dasatinib (ara sezzjoni 4.8). Jekk isehhu sejbiet laboratorji jew kliniċi assoċjati ma' TMA f'pazjent li jirċievi dasatinib, il-kura b'dasatinib għandha titwaqqaf u għandha tintemm evalwazzjoni bir-reqqa għal TMA, inkluż attività ta' ADAMTS13 u determinazzjoni ta' antikorp kontra ADAMTS13. Jekk l-antikorp kontra ADAMTS13 ikun għoli flimkien ma' attività baxxa ta' ADAMTS13, il-kura b'dasatinib m'għandhiex titkompla.

Riattivazzjoni tal-epatite B

Sehhet riattivazzjoni tal-epatite B f'pazjenti li huma portaturi kroniċi ta' dan il-virus wara li dawn il-pazjenti rċevew inibituri tat-tirożina kinażi BCR-ABL. Xi każijiet irriżultaw f'kollass akut tal-fwied jew f'epatite fuliminanti li jwasslu għal trapjant tal-fwied jew għal riżultat fatali.

Il-pazjenti għandhom jiġu ttestjati għal infezzjoni tal-HBV qabel ma tinbeda l-kura b'dasatinib. L-esperti fil-mard tal-fwied u fil-kura tal-epatite B għandhom jiġu kkonsultati qabel ma tibda l-kura f'pazjenti b' seroloġija pożittiva tal-epatite B (inklużi dawk bil-marda attiva) u għal dawk il-pazjenti li nstabu pożittivi għall-infezzjoni tal-HBV matul il-kura. Portatuti tal-HBV li jeħtieġu l-kura b'dasatinib għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi tal-infezzjoni attiva tal-HBV waqt il-kura u għal diversi xhur wara li tintemm il-kura (ara sezzjoni 4.8).

Effetti fuq it-tkabbir u l-iżvilupp f'pazjenti pedjatriċi

Fi provi pedjatriċi ta' dasatinib f'pazjenti pedjatriċi b'Ph+ CML-CP reżistenti/intolleranti għal imatinib u f'pazjenti pedjatriċi b'Ph+ CML-CP li qatt ma kienu rċievew kura qabel wara tal-inqas sentejn ta' kura, ġew irrappurtati avvenimenti avversi relatati mal-kura bi tkabbir u żvilupp tal-għadam f'6 (4.6%) pazjenti, li wieħed minnhom kien sever fl-intensità (Dewmien fit-Tkabbir ta' Grad 3). Dawn is-6 każijiet inkludew każijiet ta' fużjoni mdewma ta' epifizijiet, osteopenja, diżabilità fit-tkabbir u ginekomastja (ara sezzjoni 5.1). Dawn ir-riżultati huma diffiċli li jiġu interpretati fil-kuntest ta' mard kroniku bħal CML, u jeħtieġu segwitu fit-tul.

Fi provi pedjatriċi ta' dasatinib flimkien ma' kimoterapija f'pazjenti pedjatriċi b'dijanjozi għall-ewwel darba ta' Ph+ ALL wara massimu ta' sentejn ta' kura, ġew irrappurtati avvenimenti avversi relatati mal-kura bi tkabbir u żvilupp tal-għadam f'pazjent 1 (0.6%). Dan il-każ kien osteopenja ta' Grad 1.

Ġie osservat dewmien fit-tkabbir f'pazjenti pedjatriċi ttrattati b'dasatinib fil-provi kliniċi (ara sezzjoni 4.8). Huwa rakkomandat il-monitoraġġ tat-tkabbir u l-iżvilupp tal-għadam f'pazjenti pedjatriċi.

Eċċipjenti

Lactose

Dan il-prodott mediċinali fih lactose monohydrate. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

Isopropyl alcohol

Dan il-prodott mediċinali fih l-isopropyl alcohol, bħala residwu tal-proċess tal-manifattura.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Sustanzi attivi li jistgħu jżidu l-koncentrazzjoni ta' dasatinib fil-plażma

Studji *in vitro* jindikaw li dasatinib huwa sottostat ta' CYP3A4. L-użu ta' dasatinib flimkien ma' prodotti mediċinali jew sustanzi li b'mod qawwi jinibixxu CYP3A4 (eż. ketoconazole, itraconazole, erythromycin, clarithromycin, ritonavir, telithromycin, meraq tal-grejpfrut) jista' jżid l-espożizzjoni għal dasatinib. Għalhekk, f'pazjenti li qed jiehdu dasatinib, l-għoti sistemiku ta' inibitur qawwi ta' CYP3A4 mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.2).

F'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti, it-twaħħil ta' dasatinib ma' proteini tal-plażma huwa bejn wieħed u ieħor ta' 96 % fuq il-baži ta' esperimenti *in vitro*. Ma surux studji li jevalwaw l-interazzjoni

ta' dasatinib ma' prodotti mediċinali oħra mwahħlin mal-proteini. Il-potenzjal għal spostament u r-rilevanza klinika tiegħu m'humieħ magħruffin.

Sustanzi attivi li jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' dasatinib fil-plażma

Meta dasatinib ngħata wara tmint ijiem ta' għoti kuljum ta' kull filgħaxija ta' 600 mg rifampicin, li jinduċi b'mod qawwi CYP3A4, l-AUC ta' dasatinib naqset bi 82 %. Prodotti mediċinali oħra li jstimolaw l-attività ta' CYP3A4 (eż. dexamethazone, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital jew preparazzjonijiet li ġejjin mill-ħxejjex li fihom *Hypericum perforatum*, magħruf ukoll bħala St. John's Wort) jistgħu wkoll iżidu u jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' dasatinib fil-plażma. Għalhekk, l-użu ta' sustanzi li jinduċu b'mod qawwi CYP3A4 flimkien ma' dasatinib mhuwiex rakkomandat. F'pazjenti li jkollhom bżonn rifampicin jew xi sustanza li tinduċi CYP3A4, għandhom jintużaw prodotti mediċinali alternattivi b'inqas potenzjal li jinduċu l-enżima. L-użu konkomitanti ta' dexamethasone, induttur dgħajef ta' CYP3A4, ma' dasatinib, ġie permess; l-AUC ta' dasatinib hija prevista li titnaqqas b'madwar 25 % bl-użu konkomitanti ta' dexamethasone, li aktarx ma jkunx klinikament sinifikanti.

Antagonisti ta' Histamine-2 u inibituri tal-proton pump

It-trażzin fit-tul ta' ħruġ ta' aċidu gastriku permezz ta' antagonisti tar-riċetturi H₂ jew ta' inibituri tal-proton pump (eż. famotidine u omeprazole) probabbli jnaqqas l-espożizzjoni ta' dasatinib. Fi studju ta' doża waħda f'individwi b'saħħithom, l-għoti ta' famotidine 10 sigħat qabel doża waħda ta' dasatinib naqqas l-espożizzjoni ta' dasatinib b'61 %. Fi studju ta' 14-il individwu b'saħħtu, l-għoti ta' doża waħda ta' 100 mg ta' dasatinib 22 siegħa wara doża ta' omeprazole ta' 40 mg għal 4 ijiem fl-istat fiss, naqqset l-AUC ta' dasatinib b'43 % u s- C_{max} ta' dasatinib bi 42 %. L-użu ta' antaċidi għandu jkun ikkunsidrat minflok antagonisti tar-riċetturi H₂ jew inibituri tal-proton pump f'pazjenti li qed jirċievu terapija b'dasatinib (ara sezzjoni 4.4).

Antaċidi

Tagħrif mhux kliniku juri li s-solubilità ta' dasatinib tiddependi fuq il-pH. F'individwi b'saħħithom, l-użu tal-antaċidi aluminium hydroxide/magnesium hydroxide flimkien ma' dasatinib naqqas l-AUC ta' doża waħda ta' dasatinib b'55 % u C_{max} bi 58 %. Madankollu, meta ngħataw antaċidi sagħtejn qabel doża waħda ta' Dasatinib Accord, ma ġew osservati ebda bidliet rilevanti fil-konċentrazzjoni ta' jew fl-espożizzjoni għal dasatinib. Għalhekk, antaċidi jistgħu jingħataw sa sagħtejn qabel jew sagħtejn wara dasatinib (ara sezzjoni 4.4).

Sustanzi attivi li jista' jkollhom il-konċentrazzjoni tagħhom fil-plażma mibdula b'dasatinib

L-użu fl-istess hin ta' dasatinib u sottostrat ta' CYP3A4 jista' jżid l-espożizzjoni għas-sottostrat ta' CYP3A4. Fi studju ta' individwi b'saħħithom, doża waħda ta' 100 mg ta' dasatinib żiedet l-espożizzjoni tal-AUC u C_{max} għal simvastatin, sottostrat magħruf ta' CYP3A4, b'20 u 37 % rispettivament. Ma jistax jiġi eskluż li l-effett ikun akbar wara doži multipli ta' dasatinib. Għalhekk, sottostrati ta' CYP3A4 magħrufa li għandhom indiċi terawpetiku dejjaq (eż. astemizole, terfenadine, cisapride, pimizole, quinidine, bepridil jew alkaloidi tal-ergot [ergotamine, dihydroergotamine]) għandhom jingħataw b'kawtela lill-pazjenti li qed jirċievu dasatinib (ara sezzjoni 4.4). Tagħrif *in vitro* jindika riskju potenzjali għal interazzjoni ma' sottostrati ta' CYP2C8, bħalma huma glitazones.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Kemm l-irġiel kif ukoll in-nisa li jistgħu joħorġu tqal li huma attivi sesswalment għandhom jużaw metodi effettivi ta' kontraċezzjoni waqt it-ttrattament.

Tqala

Skont esperjenza mill-użu fil-bniedem, dasatinib huwa suspettat li jista' jikkawza difetti serji kongenitali li jinkludu difetti tat-tubi newrali, u effetti farmakoloġiċi ta' ħsara fuq il-fetu meta tingħata waqt it-tqala.

Studji f'annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Dasatinib m'għandux jingħata waqt it-tqala ħlief meta jkun hemm bżonn speċifiku tat-trattament b'dasatinib minħabba l-kundizzjoni klinika tal-mara. Jekk dasatinib jintuża waqt tqala, il-pazjenta għandha tkun infurmata bir-riskju li jista' jkun hemm għall-fetu.

Treddiġh

L-informazzjoni dwar il-ħruġ ta' dasatinib fil-ħalib tas-sider uman jew ta' annimali oħra mhix suffiċjenti jew hi limitata. Tagħrif fiżjokimiku u farmakodinamiku/tossikoloġiku disponibbli dwar dasatinib jindika ħruġ fil-ħalib tas-sider u r-riskju għat-tarbija li qed terda' ma jistax jiġi eskluż. It-treddiġh irid jitwaqqaf waqt it-trattament b'dasatinib.

Fertilità

Fi studji f'annimali, il-fertilità tal-firien irġiel u nisa ma ġietx affettwata mit-trattament b'dasatinib (ara sezzjoni 5.3). It-tobba u fornituri tal-kura tas-saħħa oħra għandhom jagħtu pariri lil pazjenti rġiel ta' età xierqa dwar l-effetti possibbli ta' dasatinib dwar il-fertilità, u dan l-għoti ta' pariri għandu jinkludi l-kunsiderazzjoni tad-depożitu tas-semen.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Dasatinib f'it li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Pazjenti għandhom jiġu avżati li jistgħu jesperjenzaw reazzjonijiet avversi waqt it-trattament b'dasatinib bħal sturdament jew vista mċajpra. Għalhekk huwa rrakkomandat li wiehed joqgħod attent meta jkun qed isuq karozza jew iħaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Id-dejta deskritta hawn taħt tirrifletti l-esponiment għal dasatinib bħala terapija b'agent uniku bid- dozi kollha li ġew ittestjati fl-istudji kliniċi (N=2,900), inkluż 324 pazjent adult b'dijanjożi għall- ewwel darba ta' CML ta' fażi kronika, 2,388 pazjent adult b'CML kronika jew ta' fażi avvanzata reżistenti jew intolleranti għal imatinib jew b'Ph+ ALL, u 188 pazjent pedjatriku.

Fl-2,712-il pazjent adult b'jew CML f'fażi kronika, avvanzata jew Ph+ ALL, it-tul medjan tat-terapija kien ta' 19.2 xhur (medda 0 sa 93.2 xhur). Fi prova randomizzata f'pazjenti b'dijanjożi għall-ewwel darba ta' CML fil-faży kronika, it-tul medjan tat-terapija kien ta' madwar 60 xahar. It-tul medjan tat-terapija f'1,618-il pazjent adult b'CML fil-faży kronika kien ta' 29 xahar (medda 0 sa 92.9 xahar). It-tul medjan tat-terapija f'1,094 pazjent adult b'CML jew Ph+ ALL kien ta' 6.2 xhur (medda 0 sa 93.2 xhur). Fost 188 pazjent fl-istudji pedjatriċi, it-tul medjan tat-terapija kien ta' 26.3 xhur (medda 0 sa 99.6 xhur). Fil-kategorija ta' 130 pazjent pedjatriku b'CML fil-faży kronika ttrattati b'dasatinib, it-tul medjan tat-terapija kien ta' 42.3 xhur (medda 0.1 sa 99.6 xhur).

Il-maġġoranza tal-pazjenti ttrattati b'dasatinib esperjenzaw xi reazzjonijiet avversi f'xi ħin. Fil-popolazzjoni globali ta' 2,712-il pazjent ittrattati b'dasatinib, 520 (19 %) esperjenzaw reazzjonijiet avversi li wasslu għal twaqqif tal-kura.

Il-profil tas-sigurtà globali ta' dasatinib fil-popolazzjoni pedjatrika b'Ph+ CML-CP kien simili għal dak tal-popolazzjoni adulta, irrispettivament mill-formulazzjoni, bl-eċċezzjoni li l-ebda effużoni perikardijaka, effużjoni plewrali, edema pulmonari jew ipertensjoni pulmonari ma ġew irrappurtati fil-popolazzjoni pedjatrika mill-130 pazjent pedjatriku ttrattati b'dasatinib b'CML-CP, 2 (1.5 %) esperjenzaw reazzjonijiet avversi li wasslu għal twaqqif tal-kura.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin, li jeskludu anormalitajiet tal-laboratorju, kienu rrappurtati f'pazjenti kkurati b'dasatinib li ntuża bħala terapija b'agent uniku fl-istudji kliniċi u mill-esperjenza ta' wara ta' wara t-tqegħid fis-suq (Tabella 5). Dawn ir-reazzjonijiet huma ppreżentati skont il-klassi tal-organi tas-sistema tal-ġisem u skont il-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni (≥1/10); komuni (≥1/100 sa <1/10); mhux komuni (≥1/1,000 sa <1/100); rari (≥ 1/10,000 sa <1/1,000); mhux

maghrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli wara t-tqeghid fis-suq). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjeta' tagħhom, b'dawk l-aktar serji mniżżlin l-ewwel.

Tabella 5: Ġabra fil-qosor f'ghamla ta' tabella ta' reazzjonijiet avversi

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
<i>Komuni hafna</i>	infezzjoni (li tinkludi infezzjoni batterika, virali, fungali, mhux speċifikata)
<i>Komuni</i>	pnewmonja (li tinkludi pnewmonja batterika, virali, u fungali), infezzjoni/infjammazzjoni fl-apparat fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju, infezzjoni bil-virus tal-herpes (inkluż ċitomegalovirus - CMV), infezzjoni fl-enterokolite, sepsis (inkluż każijiet mhux komuni b'riżultat fatali)
<i>Mhux maghrufa</i>	riattivazzjoni tal-epatite B
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
<i>Komuni hafna</i>	majelosoppressjoni (li tinkludi anemija, newtopenija, tromboċitopenija)
<i>Komuni</i>	newtopenja bid-deni
<i>Mhux komuni</i>	limfodenopatija, limfopenija
<i>Rari</i>	aplasija pura taċ-ċelluli ħomor
Disturbi fis-sistema immuni	
<i>Mhux komuni</i>	sensittività eċċessiva (li tinkludi eritema nodosum)
<i>Rari</i>	xokk anafilattiku
Disturbi fis-sistema endokrinarja	
<i>Mhux komuni</i>	ipotirojdiżmu
<i>Rari</i>	ipertirojdiżmu, tirojdite
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	
<i>Komuni</i>	disturbi fl-aptit ^a , iperurikemija
<i>Mhux komuni</i>	sindrome tal-lisi tat-tumur, deidratazzjoni, ipoalbuminemija, iperkolesterolemija
<i>Rari</i>	dijabete mellitus
Disturbi psikjatriċi	
<i>Komuni</i>	dipressjoni, nuqqas ta' rqa
<i>Mhux komuni</i>	ansjeta, stat ta' konfużjoni, daħk/tbissim/biki patoloġiku, tnaqqis fil-libido
Disturbi fis-sistema nervuża	
<i>Komuni hafna</i>	uġiġħ ta' ras
<i>Komuni</i>	newropatija (li tinkludi newropatija periferali), sturdament, indeboliment fis-sens tat- toġhma, nġhas
<i>Mhux komuni</i>	ħruġ ta' demem fis-SNC ^{*b} , sinkope, roġħda, amnesija, disturb fil-bilanċ
<i>Rari</i>	inċident ċerebrovaskulari, attakk iskemiku temporanju, konvulżjoni, nevrite ottika, is- VII paralizi tan-nervituri, dimenzja, atassja
Disturbi fl-ġhajnejn	
<i>Komuni</i>	disturb tal-vista (li jinkludi disturb fil-vista, vista mċajpra u tnaqqis fiċ-ċarezza tal- vista), ġhajnejn xotti
<i>Mhux komuni</i>	indeboliment tal-vista, konguntivite, fotofobija, zieda fid-dmugħ
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
<i>Komuni</i>	żanzin fil-widnejn
<i>Mhux komuni</i>	telf tas-smiġħ, sturdament
Disturbi fil-qalb	
<i>Komuni</i>	insuffiċjenza kongestiva tal-qalb/disfunzjoni kardijaka ^{*c} , tnixxija ta' likwidu mill-perikardju*, aritmija (li tinkludi takikardija), palpatazzjonijiet
<i>Mhux komuni</i>	infart mijokardjaku, (li tinkludi riżultati fatali)*, elettrokardjogramm li juri titwil fil- QT*, perikardite, aritmija ventrikulari (li tinkludi takikardija ventrikulari), angina pectoris, kardjomegalija, T wave abnormali fuq l-elettrokardjogramma,

	żieda fit-troponin
<i>Rari</i>	cor pulmonale, mijokardite, sindrome koronarju akut, waqfien tal-qalb, titwil tal-PR fuq l-elettrokardjogramma, mard tal-arterji koronarji, plewroperikardite
<i>Mhux Magħrufa</i>	fibrillazzjoni atrijali/tahbit mghaġel atrijali
Disturbi vaskulari	
<i>Komuni hafna</i>	emorraġija* ^d
<i>Komuni</i>	pressjoni għolja, fwawar
<i>Mhux komuni</i>	pressjoni tad-demmm baxxa hafna, tromboflebite profonda, trombozi
<i>Rari</i>	trombozi fil-vini fondi, emboliżmu, livedo reticularis
<i>Mhux magħruf</i>	mikroangjopatija trombotika
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
<i>Komuni hafna</i>	tnixxija ta' likwidu mill-plewra*, qtugh ta' nifs
<i>Komuni</i>	edema pulmonari*, pressjoni tad-demmm pulmonari għolja*, infiltrazzjoni fil-pulmun, pnemonite, sogħla
<i>Mhux komuni</i>	pressjoni għolja fl-arterji pulmonari, bronkospazmu, azzma, chylothorax*
<i>Rari</i>	emboliżmu pulmonari, sindrome ta' problema respiratorja akuta
<i>Mhux magħrufa</i>	mard interstizjali tal-pulmun
Disturbi gastro-intestinali	
<i>Komuni hafna</i>	dijarea, rimettar, stitikezza, tqalligh, uġigh addominali
<i>Komuni</i>	ħrug ta' demm gastrointestinali*, kolite (li tinkludi kolite newtopenika), gastrite, infjammazzjoni fil-mukuża (li tinkludi mukożite/stomatite), dispepsja, nefha addominali, stitikezza, disturb fit-tessut artab tal-ħalq
<i>Mhux komuni</i>	pankreatite (li tinkludi pankreatite akuta), ulċera gastrointestinali fin-naħa ta' fuq, esofagite, axxite*, qasma anali, problemi biex tibra', mard ta' rifluss gastroesofagali
<i>Rari</i>	gastroenteropatija li titef il-proteini, sadd ta' l-intestini, fistla anali
<i>Mhux magħrufa</i>	emorraġija gastrointestinali fatali*
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
<i>Mhux komuni</i>	epatite, koleċistite, kolestasi
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
<i>Komuni hafna</i>	raxx tal-ġilda ^e
<i>Komuni</i>	alopeċja, dermatite (li tinkludi ekzema), ħakk, akne, ġilda xotta, urtikarja, iperidrosi
<i>Mhux komuni</i>	dermatosi newtrofilika, sensitività għad-dawl, disturb fil-pigmentazzjoni, pannikulite, ulċera fil-ġilda, kundizzjonijiet bullosi, disturb fid-dwiefer, sindrome tal-eritrodisestesija palmar-plantar, disturb fix-xagħar
<i>Rari</i>	vaskulite lewkoċitoklastika, fibrozi tal-ġilda
<i>Mhux magħrufa</i>	sindrome ta' Stevens-Johnson ^f
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	
<i>Komuni hafna</i>	uġigh muskuloskeletriku ^e
<i>Komuni</i>	artralġja, majalġja, dgħjufija fil-muskoli, ebusija muskoluskeletali, spażmi fil-muskoli
<i>Mhux komuni</i>	rabdomijolosi, osteonekrozi, infjammazzjoni tal-muskoli, tendonite, artrite
<i>Rari</i>	fuzjoni mdewma ta' epifizijiet, ^h dizabilità fit-tkabbir ^h
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	
<i>Mhux komuni</i>	indeboliment tal-kliewi (li jinkludi insuffiċjenza renali), frekwenza urinarja, proteinurija
<i>Mhux magħrufa</i>	sindrome nefrotiku
Kondizzjonijiet ta' waqt it-tqala, il-ħlas u wara l-ħlas	
<i>Rari</i>	Abort
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	

<i>Mhux komuni</i>	ginekomastija, disturb mestrwali
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jinghata	
<i>Komuni ħafna</i>	edima periferali ⁱ , għeja kbira, deni, edima fil-wiċċ ^j
<i>Komuni</i>	astenja, uġiġh, uġiġh fis-sider, edema ġeneralizzata ^{*k} , tertir ta' bard
<i>Mhux komuni</i>	telqa, edima superfiċjali oħra ^l
<i>Rari</i>	disturb fil-mod kif timxi
Investigazzjonijiet	
<i>Komuni</i>	tnaqqis fil-piż, żieda fil-piż
<i>Mhux komuni</i>	żieda tal-creatine phosphokinase fid-demem, żieda fil-gamma-glutamyltransferase
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	
<i>Komuni</i>	Kontużjoni

^a Jinkludi tnaqqis fl-aptit, tixba' kmieni, żieda fl-aptit.

^b Jinkludi emorraġija fis-sistema nervuża ċentrali, ematoma ċerebrali, emorraġija ċerebrali, ematoma extradural, emorraġija intrakranjali, puplesija emorraġika, emorraġija subaraknodji, ematoma subdurali, u emorraġija subdurali.

^c Jinkludi żieda fil-peptide natrijoretiku fil-moħħ, disfunzjoni ventrikulari, disfunzjoni fil-ventrikolu tax-xellug, disfunzjoni fil-ventrikolu tal-lemin, insuffiċjenza kardijaka, insuffiċjenza akuta tal-qalb, insuffiċjenza kronika tal-qalb, attakk kongestiv tal-qalb, kardjomijopatija, kardjomijopatija kongestiva, disfunzjoni dijastolika, tnaqqis fil-porzjon ta' tfigħ 'il barra ventrikulari u insuffiċjenza ventrikulari, insuffiċjenza tal-ventrikolu tax-xellug, insuffiċjenza tal-ventrikolu tal-lemin, u ipokinesija ventrikulari.

^d Jeskludi ħruġ ta' demm gastrointestinali u ħruġ ta' demm fis-SNĊ; dawn ir-reazzjonijiet avversi huma rrapportati taħt is-sistema tal-klassi tal-organi ta' disturb gastrointestinali u s-sistema tal-klassi tal-organi ta' disturb fis-sistema nervuża, rispettivament.

^e Jinkludi eruzzjoni minhabba l-medicina, eritema, eritema multiforme, eritrosi, raxx bil-qxur, eritema ġeneralizzata, raxx ġenitali, raxx minhabba s-shana, milia, milijaria, psorjasi pustulari, raxx, raxx eritematuż, raxx follikulari, raxx ġeneralizzat, raxx makulari, raxx makulo-papulari, raxx papulari, raxx pruritik, raxx bil-ponot, raxx vesikulari, qxur fil- ġilda, irritazzjoni tal-ġilda eruzzjoni tossika tal-ġilda, urtikarja vesiculosa, u raxx vaskulitiku.

^f Fl-ambitu ta' wara t-tqegħid fis-suq, ġew irrapportati każijiet individwali tas-sindrome ta' Stevens-Johnson. Ma setax jiġi stabbilit jekk dawn ir-reazzjonijiet avversi mukokutanji kinux relatati direttament ma' dasatinib jew ma' prodott medicinali li ngħata fl-istess hin.

^g Ġie rrapportat uġiġh muskoluskelettriku waqt jew wara t-twaqqif tal-kura.

^h Il-frekwenza rrapportata bħala komuni fl-istudji pedjatriċi.

ⁱ Edima gravitazzjonali, edima lokalizzata, edima periferali.

^j Edima konguntivali, edima fl-għajnejn, nefha fl-għajnejn, edima fil-kappell tal-għajnejn, edima fil-wiċċ, edima fix-xufftejn, edima makulari, edima fil-ħalq, edima orbitali, edima periorbitali, nefha fil-wiċċ.

^k Ammont eċċessiv ta' fluwidu, żamma ta' fluwidu, edima gastrointestinali, edima ġeneralizzata, edima, edima minhabba mard tal-qalb, effużjoni perinefrika, edima wara proċedura, edima vixxerali.

^l Nefha fil-parti ġenitali, edima fis-sit tal-inċiżjoni, edima ġenitali, edima fil-pene, nefha fil-pene, edima fl-iskrotum, nefha fil-ġilda, nefha fit-testikoli, nefha vulvovaġinali.

* Ġhal aktar dettalji, ara sezzjoni "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula".

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Majelosuppressjoni

Il-kura b'dasatinib hi assoċjata ma' anemija, newtopenija u tromboċitopenija. L-okkorrenza tagħhom hi aktar kmieni u aktar frekwenti f'pazjenti b'CML fil-fażi avvanzata jew Ph+ ALL milli f'pazjenti b'CML fil-fażi kronika (ara sezzjoni 4.4).

Emorraġija

Reazzjonijiet avversi ta' emorraġija relatati mal-medicina, li jvarjaw minn tbenġil u epistassi sa emorraġija gastrointestinali u fsada tas-CNS ta' grad 3 jew 4, ġew irrapportati f'pazjenti li kienu qed jieħdu dasatinib (ara sezzjoni 4.4).

Żamma ta' fluwidu

Reazzjonijiet avversi mħallta bħal effużjoni plewrali, axxite, edima pulmonari u effużjoni perikardijaka bi jew mingħajr edima superfiċjali jistgħu jiġu deskritti b'mod kollettiv bħala "żamma ta' fluwidu". Fl-istudju dwar CML fil-fażi kronika li tkun għadha kif ġiet iddijanostikata wara minimu ta' 60 xahar ta' follow-up, reazzjonijiet avversi ta' żamma ta' fluwidu relatati ma' dasatinib

kienu jinkludu effużjoni plewrali (28 %), edima superficjali (14 %), pressjoni għolja pulmonari (5 %), edima ġeneralizzata (4 %), u effużjoni perikardijaka (4 %). Insuffiċjenza kongestiva tal-qalb/disfunzjoni tal-qalb u edima pulmonari kienu rrapportati f' <2 % tal-pazjenti.

Ir-rata kumulattiva ta' effużjoni plewrali relatata ma' dasatinib (il-grad kollha) maż-żmien kienet ta' 10 % wara 12-il xahar, 14 % wara 24 xahar, 19 % wara 36 xahar, 24 % wara 48 xahar u 28 % wara 60 xahar. Total ta' 46 pazjent li ngħataw dasatinib kellhom effużjonijiet plewrali rikorrenti. Sbatax-il pazjent kellhom 2 reazzjonijiet avversi separati, 6 kellhom 3 reazzjonijiet avversi, 18 kellhom minn 4 sa 8 reazzjonijiet avversi u 5 kellhom >8 episodji ta' effużjonijiet plewrali.

It-tul ta' żmien medjan sal-ewwel effużjoni plewrali ta' grad 1 jew 2 relatata ma' dasatinib kien ta' 114-il ġimgħa (medda: 4 sa 299 ġimgħa). Anqas minn 10 % tal-pazjenti b'effużjoni plewrali kellhom effużjonijiet plewrali severi (grad 3 jew 4) relatati ma' dasatinib. Iż-żmien medjan sal-ewwel okkorrenza ta' effużjoni plewrali ta' grad ≥ 3 relatata ma' dasatinib kien ta' 175 ġimgħa (medda: 114 sa 274 ġimgħa). It-tul ta' żmien medjan ta' effużjoni plewrali relatata ma' dasatinib (il-grad kollha) kien ta' 283 ġurnata (~40 ġimgħa).

L-effużjoni plewrali ġeneralment kienet riversibbli u ġestita bl-interruzzjoni tal-kura b'dasatinib u l-użu ta' dijuretiċi jew miżuri oħra adattati ta' kura ta' sostenn (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Fost il-pazjenti kkurati b'dasatinib li kellhom effużjoni plewrali relatata mal-medicina (n=73), 45 (62 %) kellhom interruzzjonijiet tad-doża u 30 (41 %) kellhom tnaqqis fid-doża. Barra minn hekk, 34 (47 %) irċevew dijuretiċi, 23 (32 %) irċevew kortikosteroidi, u 20 (27 %) irċevew kemm kortikosteroidi kif ukoll dijuretiċi. Disa' (12 %) pazjenti għaddew minn toracentesi terapewtika.

Sitta fil-mija tal-pazjenti kkurati b'dasatinib waqqfu l-kura minhabba effużjoni plewrali relatata mal-medicina. L-effużjoni plewrali ma dgħajftx il-hila tal-pazjenti li jiksbu rispons. Fost il-pazjenti kkurati b'dasatinib li kellhom effużjoni plewrali, 96 % kisbu cCCyR, 82 % kisbu MMR, u 50 % kisbu MR4.5 minkejja interruzzjonijiet tad-doża jew aġġustament tad-doża.

Ara sezzjoni 4.4 għal aktar informazzjoni dwar pazjenti b'CML fil-fażi kronika u CML f'fażi avvanzata jew Ph+ ALL.

Ġew irrappurtati każijiet ta' chylothorax f'pazjenti li wrew effużjoni tal-plewra. Xi każijiet ta' chylothorax għaddew mal-waqfien, l-interruzzjoni jew it-tnaqqis fid-doża ta' dasatinib, iżda ħafna mill-każijiet kienu jeħtieġu anke trattament addizzjonali.

Pressjoni għolja arterjali pulmonari (PAH)

PAH (pressjoni għolja pulmonari pre-kapillari kkonfermata b'kateterizzazzjoni tal-parti l-leminija tal-qalb) ġiet irrapportata f'assoċjazzjoni ma' espożizzjoni għal dasatinib. F'dawn il-każijiet, il-PAH ġiet irrapportata wara l-bidu tat-terapija b'dasatinib, inkluż wara aktar minn sena ta' kura. Pazjenti b'PAH irrapportati matul kura b'dasatinib spiss kienu qegħdin jiehdu prodotti medicinali jew kellhom komorbiditajiet apparti l-malinn bażi. Titjib fil-parametri emodinamiċi u kliniċi ġie osservat f'pazjenti b'PAH wara l-waqfien ta' dasatinib.

Titwil tal-QT

Fl-istudju ta' Fażi III fuq pazjenti ddiġanjostikati għall-ewwel darba b'CML fil-fażi kronika, pazjent wieħed (< 1 %) mill-pazjenti kkurati b'dasatinib, kellu QTcF ta' >500 msec wara minimu ta' 12-il xahar ta' follow-up (ara sezzjoni 4.4). L-ebda pazjenti addizzjonali ma ġie rrapportat li kellu QTcF >500 msec wara minimu ta' 60 xahar ta' follow-up.

F'5 studji kliniċi ta' Fażi II f'pazjenti b'reżistenza jew intolleranza għal terapija b'imatinib fil-passat, ECGs ripetuti fil-linja bażi u waqt il-kura nkisbu f'punti ta' żmien speċifikati minn qabel u moqrija ċentralment għal 865 pazjent li kienu qed jirċievu 70 mg ta' dasatinib darbtejn kuljum. L-intervall tal-QT kien ikkoreġut għar-rata ta' taħbit ta' qalb bil-metodu Fridericia. Fil-punti kollha tal-ħin wara d-doża f'jum 8, il-medja tat-tibdil mil-linja bażi fl-intervall tal-QTcF kienet ta' 4- 6 msek, b'intervalli ta' kunfidenza ta' fuq assoċjati ta' 95 % ta' <7 msek. Mill-2,182 pazjent b'reżistenza jew intolleranza għal terapija b'imatinib fil-passat li rċievew dasatinib fl-istudji kliniċi, 15 (1 %) kellhom titwil tal-QTc li kien irrappurtat bħala reazzjoni avversa. Wieħed u għoxrin pazjent (1 %) kellhom QTcF ta' >500 msec (ara sezzjoni 4.4).

Reazzjonijiet kardijaċi avversi

Pazjenti b'fatturi ta' riskju jew storja medika ta' mard kardijaku, għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni għal sinjali jew sintomi li jkunu konsistenti ma' disfunzjoni kardijaka, u għandhom jiġu evalwati u kkurati kif suppost (ara sezzjoni 4.4).

Riattivazzjoni tal-epatite B

Riattivazzjoni tal-epatite B ġiet irrapportata f'assoċjazzjoni ma' BCR-ABL TKIs. Xi każijiet irriżultaw f'kollass akut tal-fwied jew f'epatite fulminanti li jwasslu għal trapjant tal-fwied jew għal riżultat fatali (ara sezzjoni 4.4).

Fl-istudju ta' fażi III dwar l-ottimizzazzjoni tad-doża li sar fuq pazjenti b'CML fil-faži kronika b'reżistenza jew intolleranza għal terapija b'imatinib fil-passat (il-medjan ta' tul ta' żmien tal-kura kien ta' 30 xahar), l-inciċenza ta' effużjoni mill-plewra u insuffiċjenza kongestiva tal-qalb/disfunzjoni kardijaka kienet iktar baxxa f'pazjenti kkurati b'dasatinib 100 mg darba kuljum milli f'dawk kkurati b'dasatinib 70 mg darbtejn kuljum.

Il-majelosoppressjoni kienet irrapurta wkoll b'mod inqas frekwenti fil-grupp ta' kura li ħa 100 mg darba kuljum (ara Anormalitajiet tat-testijiet tal-laboratorju hawn taħt). It-tul ta' żmien medjan tat-terapija fil-grupp li ħa 100 mg darba kuljum kien ta' 37 xahar (medda 1-91 xahar). Ir-rati kumulattivi ta' reazzjonijiet avversi magħżula li kienu rrapportati fid-doża tal-bidu rakkomandata ta' 100 mg darba kuljum huma murija f'Tabella 6a.

Tabella 6a: Reazzjonijiet avversi magħżula rrapportati fi studju ta' ottimizzazzjoni tad-doża ta' fazi 3 (CML fil-faži kronika intolleranti jew reżistenti għal imatinib)^a

	Minimu ta' 2 snin ta' follow up		Minimu ta' 5 snin ta' follow up		Minimu ta' 7 snin ta' follow up	
	Il-grad kollha	Grad 3/4	Il-grad kollha	Grad 3/4	Il-grad kollha	Grad 3/4
Terminu preferut	Percentwali (%) ta' pazjenti					
Dijarea	27	2	28	2	28	2
Żamma ta' fluwidu	34	4	42	6	48	7
Edima superficjali	18	0	21	0	22	0
Effużjoni plewrali	18	2	24	4	28	5
Edima ġeneralizzata	3	0	4	0	4	0
Effużjoni perikardijaka	2	1	2	1	3	1
Pressjoni għolja pulmonari	0	0	0	0	2	1
Emorraġija	11	1	11	1	12	1
Fsada gastrointestinali	2	1	2	1	2	1

^a Riżultati tal-istudju ta' ottimizzazzjoni tad-doża ta' fazi 3 rrapportati fil-popolazzjoni (n = 165) b'doża tal-bidu rakkomandata ta' 100 mg darba kuljum

Fl-istudju ta' l-ottimizzazzjoni tad-doża ta' Faži III f'pazjenti b'CML ta' faži avanzata u Ph+ ALL, il-medjan tat-tul ta' żmien tal-kura kien ta' 14-il xahar għal CML fil-faži aċċellerata, 3 xhur għal CML bi blast majelodje, 4 xhur għal CML bi blast limfojde u 3 xhur għal Ph+ ALL. Ir-reazzjonijiet avversi magħżula li kienu rrapportati fid-doża tal-bidu rakkomandata ta' 140 mg darba kuljum huma murija f'Tabella 6b. Ġiet studjat ukoll kors ta' 70 mg darbtejn kuljum. Il-kors ta' 140 mg darba kuljum wera profil ta' effikaċja komparabbli mal-kors ta' 70 mg darbtejn kuljum iżda profil tas-sigurtà aktar favorevoli.

Tabella 6b: Reazzjonijiet avversi magħżula rrapportati fi studju ta' ottimizzazzjoni tad-doża ta' faži III: CML f'faži avanzata u Ph+ ALL^a

Terminu preferut	140 mg darba kuljum n=304	
	Il-grad kollha	Grad 3/4
	Percentwal (%) ta' pazjenti	
Dijarea	28	3
Żamma ta' fluwidu	33	7

Edima superficjali	15	< 1
Effużjoni plewrali	20	6
Edima ġeneralizzata	2	0
Insuffiċjenza kongestiva talqalb/disfunzjoni tal-qalb ^b	1	0
Effużjoni perikardijaka	2	1
Pressjoni għolja pulmonari	1	1
Emorraġija	23	8
Fsada gastrointestinali	8	6

^a Riżultati tal-istudju ta' ottimizzazzjoni tad-doża ta' fażi 3 rrapportati fil-popolazzjoni li hadet id-doża tal-bidu rakkomandata ta' 140 mg darba kuljum (n = 304) fil-follow up finali ta' sentejn għall-istudju.

^b Tinkludi disfunzjoni ventrikulari, insuffiċjenza tal-qalb, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, kardjomijopatija, kardjomijopatija kongestiva, disfunzjoni diastolika, tnaqqis fil-porzjon ta' tfigh 'il barra, u insuffiċjenza ventrikulari.

Barra minn hekk, kien hemm żewġ studji f'total ta' 161 pazjent pedjatriku b'Ph+ ALL li fihom dasatinib ingħata flimkien ma' kimoterapija. Fl-istudju pivotali, 106 pazjenti pedjatriki rċievew dasatinib flimkien ma' kemoterapija fuq reġimen ta' dożaġġ kontinwu. Fi studju ta' appoġġ, ta' 55 pazjent pedjatriku, 35 rċievew dasatinib flimkien ma' kimoterapija fuq reġimen ta' dożaġġ mhux kontinwu (ġimagħtejn fuq il-kura segwiti minn ġimgħa sa ġimagħtejn mingħajr kura) u 20 irċievew dasatinib flimkien ma' kimoterapija fuq reġimen tad-dożaġġ kontinwu. Fost il-126 pazjent pedjatriku b'Ph+ ALL ikkurati b'dasatinib fuq reġimen ta' dożaġġ kontinwu, it-tul medjan tat-terapija kien ta' 23.6 xhur (medda 1.4 sa 33 xahar).

Fost il-126 pazjent pedjatriku b'Ph+ ALL fuq reġimen ta' dożaġġ kontinwu, 2 (1.6%) esperjenzaw reazzjonijiet avversi li wasslu għal interruzzjoni tal-kura. Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati f'dawn iż-żewġ studji pedjatriki bi frekwenza ta' $\geq 10\%$ fil-pazjenti fuq reġimen tad-dożaġġ kontinwu huma murija f'Tabella 7. Ta' min jinnota li l-effużjoni plewrali ġiet irrappurtata f'7 (5.6%) f'dan il-grupp, u għalhekk mhijiex inkluża fit-tabella.

Tabella 7: Reazzjonijiet avversi rrapportati f' $\geq 10\%$ tal-pazjenti pedjatriki b'Ph+ ALL ikkurati b'dasatinib fuq reġimen tad-dożaġġ kontinwu flimkien ma' kimoterapija (N=126)^a

Reazzjoni avversa	Perċentwal (%) ta' pazjenti	
	Il-grad i kollha	Grad 3/4
Newtopenja bid-deni	27.0	26.2
Dardir	20.6	5.6
Rimettar	20.6	4.8
Ugħigh addominali	14.3	3.2
Dijarea	12.7	4.8
Deni	12.7	5.6
Ugħigh ta' ras	11.1	4.8
Tnaqqis fl-aptit	10.3	4.8
Għeja	10.3	0

^a Fl-istudju pivotali, fost il-106 pazjenti totali, 24 pazjent irċievew it-trab għal sospensjoni orali tal-inqas darba, li 8 minnhom irċievew il-formulazzjoni ta' trab għal sospensjoni orali esklussivament.

Anormalitajiet tat-testijiet tal-laboratorju

Ematoloġija

Fl-istudju ta' Fażi III f'pazjenti ddiġanjostikati għall-ewwel darba b'CML fil-fażi kronika, l-anormalitajiet tal-laboratorju ta' grad 3 jew 4, li ġejjin kienu rrapportati wara minimu ta' 12-il xahar ta' follow-up f'pazjenti li kienu qed jieħdu dasatinib: newtopenija (21 %), tromboċitopenija (19 %), u anemija (10 %). Wara minimu ta' 60 xahar ta' follow-up, ir-rati kumulattivi ta' newtopenija, tromboċitopenija, u anemija kienu ta' 29 %, 22 % u 13 %, rispettivament.

Fil-każ ta' pazjenti kkurati b'dasatinib u li kienu ddiġanjostikati għall-ewwel darba b'CML fil-fażi kronika li kellhom mijolosuppressjoni ta' grad 3 jew 4, normalment 1.6 % tal-pazjenti irkupraw wara

twaqqif qasir tad-doża u/jew tnaqqis u twaqqif permanenti tal-kura wara minimu ta' 12-il xahar ta' follow-up. Wara minimu ta' 60 xahar ta' follow-up ir-rata kumulattiva ta' twaqqif permanenti minhabba majelosoppressjoni ta' grad 3 jew 4 kienet ta' 2.3 %.

F'pazjenti b'CML b'reżistenza jew intolleranza għal terapija b'imatinib fil-passat, ċitopeniji (tromboċitopenija, newtrogenija, u anemija) instabu b'mod konsistenti. Madankollu, l-okkorrenza ta' ċitopeniji kienet tiddependi wkoll b'mod ċar fuq il-faži tal-marda. Il-frekwenza ta' anormalitajiet ematoloġiċi ta' grad 3 u 4 qed jiġu ppreżentati f'Tabella 8.

Tabella 8: CTC anormalitajiet ematoloġiċi tal-laboratorju ta' gradi 3/4 fi studji kliniċi f'pazjenti b'reżistenza jew intolleranza għal terapija b'imatinib^a

Parametri tal- ematoloġija	Faži kronika (n= 165) ^b	Faži aċċellerata (n = 157) ^c	Faži myeloid blast (n= 74) ^c	Faži lymphoid blast Ph+ ALL (n= 168) ^c
	Perċentwal (%) ta' pazjenti			
Newtrogenija	36	58	77	76
Tromboċitopenija	23	63	78	74
Anemija	13	47	74	44

^aRiżultati tal-istudju ta' ottimizzazzjoni tad-doża ta' faži 3 rrapportati fil-follow up ta' sentejn għall-istudju.

^bRiżultati tal-istudju CA180-034 fid-doża tal-bidu rakkomandata ta' 100 mg darba kuljum.

^cRiżultati tal-istudju CA180-035 fid-doża tal-bidu rakkomandata ta' 140 mg darba kuljum.

Gradi CTC: newtrogenija (Grad 3 $\geq 0.5 - < 1.0 \times 10^9/l$, Grad 4 $< 0.5 \times 10^9/l$); tromboċitopenija (Grad 3 $\geq 25 - < 50 \times 10^9/l$, Grad 4 $< 25 \times 10^9/l$); anemija (emoglobina Grad 3 $\geq 65 - < 80$ g/l, Grad 4 < 65 g/l).

Ċitopenji kumulattivi ta' grad 3 jew 4 fost pazjenti kkurati b'100 mg darba kuljum kienu simili wara sentejn u 5 snin inkluż: newtrogenija (35 % vs. 36 %), tromboċitopenija (23 % vs. 24 %) u anemija (13 % vs. 13 %).

F'pazjenti li esperjenzaw majelosuppressjoni ta' grad 3 jew 4, l-irkupru ġeneralment seħħ wara waqfien mid-doża għal żmien qasir u/jew tnaqqis u twaqqif permanenti tat-trattament seħħ f'5 % tal-pazjenti. Il-parti l-kbira tal-pazjenti komplew it-trattament mingħajr aktar evidenza ta' majelosuppressjoni.

Bijokimika

Fl-istudju kliniku fuq pazjenti ddiġanjostikati għall-ewwel darba b'CML fil-faži kronika, kienet irrappurtata ipofosfatemija ta' grad 3 jew 4 f'4 % tal-pazjenti kkurati b'dasatinib u żidiet ta' grad 3 jew 4 ta' transaminases, kreatinina, u bilirubina kienu rrapportati f' ≤ 1 % tal-pazjenti wara minimu ta' 12-il xahar ta' follow-up. Wara minimu ta' 60 xahar ta' follow-up ir-rata kumulattiva ta' ipofosfatemija ta' grad 3 jew 4 kienet ta' 7 %, żidiet ta' grad 3 jew 4 ta' kreatinina u bilirubina kienu ta' 1 % u żidiet ta' grad 3 jew 4 ta' transaminases baqgħu 1 %. Ma kien hemm l-ebda twaqqif tat-terapija b'dasatinib minhabba dawn il-parametri bijokimiċi tal-laboratorju.

Follow-up wara sentejn

Żidiet ta' grad 3 jew 4 ta' transaminażi jew bilirubin ġew irrappurtati f'1 tal-pazjenti b'CML b'faži kronika (reżistenti jew intolleranti għal imatinib) imma ż-żidiet kienu rrapportati wkoll bi frekwenza oghla ta' 1 sa 7 % ta' pazjenti b'CML fil-faži avvanzata u Ph+ ALL. Normalment giet ikkontrollata bi tnaqqis jew twaqqif tad-doża. Fl-istudju dwar CML fil-faži kronika tal-ottimizzazzjoni tad-doża ta' Faži III, żidiet ta' grad 3 jew 4 ta' transaminases jew bilirubin ġew irrappurtati f' ≤ 1 % tal-pazjenti b'incidenza baxxa simili fl-erba' gruppi ta' trattament. Fl-istudju ta' Faži III dwar l-ottimizzazzjoni tad-doża fil-faži avvanzata ta' CML u Ph+ ALL ġew irrappurtati żidiet ta' grad 3 jew 4 fit-transaminases jew bilirubina f'minn 1 % sa 5 % ta' pazjenti li kienu fil-gruppi tal-kura.

Bejn wiehed u ieħor 5 % tal-pazjenti ttrattati b'dasatinib li kellhom livelli normali tal-linja baži sofwew ipokalċemija mhux permanenti ta' grad 3 jew 4 f'xi ħin matul il-kors ta' l-istudju. B'mod ġenerali, ma kien ebda assoċjazzjoni ta' tnaqqis tal-kalċju ma' sintomi kliniċi.

Pazjenti li żviluppaw ipokalċemija ta' grad 3 jew 4 spiss fiequ b'supplimentazzjoni orali ta' calcium. Ipokalċemija, ipokalemija u ipofosfatimja ta' grad 3 jew 4 ġew irrappurtati f'pazjenti bil-fażijiet kollha ta' CML imma kienu rrappurtati bi frekwenza akbar f'pazjenti b'CML splussiva tal-majelojd jew tal-limfojde u Ph+ ALL. Żidiet ta' grad 3 jew 4 fil-kreatinina kienu rrappurtati f'<1 % tal-pazjenti b'CML fil-faži kronika u kienu rrappurtati bi frekwenza li tiżdied ta' 1 sa 4 % tal-pazjenti b'CML fil-faži avvanzata.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-profil tas-sigurtà ta' dasatinib mogħti bħala terapija b'agent uniku fil-pazjenti pedjatriċi b'Ph+ CML-CP kien komparabbli mal-profil tas-sigurtà fl-adulti. Il-profil tas-sigurtà ta' dasatinib mogħti fimkien ma' kimoterapija fil-pazjenti pedjatriċi b'Ph+ ALL kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' dasatinib fl-adulti u l-effetti mistennija tal-kimoterapija, bl-eċċezzjoni ta' rata aktar baxxa ta' effużjoni plewrali fil-pazjenti pedjatriċi meta mqabbel mal-adulti.

Fl-istudji ta' CML pedjatrika, ir-rati ta' anormalitajiet tal-laboratorju kienu konsistenti mal-profil magħruf għal parametri tal-laboratorju fl-adulti.

Fl-istudji ta' ALL pedjatrika, ir-rati ta' anormalitajiet tal-laboratorju kienu konsistenti mal-profil magħruf għal parametri tal-laboratorju fl-adulti, fil-kuntest ta' pazjent b'lewkimja akuta li rċieva reġimen tal-kimoterapija ta' sfond.

Popolazzjoni speċjali

Filwaqt li l-profil tas-sigurtà ta' dasatinib fil-popolazzjoni tal-anzjani kien simili għal dak fil-popolazzjoni aktar żagħżugħa, pazjenti li jkollhom 65 sena u aktar, għandhom possibbiltà akbar li jkollhom ir-reazzjonijiet avversi rrappurtati b'mod komuni bħal għeja, effużjoni plewrali, qtugħ ta' nifs, sogħla, emorraġija fil-parti ta' isfel tal-apparat gastrointestinali, u disturb fl-aptit u huma aktar probabbli li jesperjenzaw reazzjonijiet avversi rrappurtati b'mod anqas frekwenti bħal distensjoni addominali, sturdament, effużjoni perikardijaka, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, u tnaqqis fil-piż u għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-esperjenza b'doża eċċessiva ta' dasatinib fl-istudji kliniċi hija limitata għal każijiet iżolati. L-oghla doża eċċessiva ta' 280 mg kuljum għal ġimgha kienet irrappurtata f'żewġ pazjenti, li t-tnejn żviluppaw tnaqqis sinifikanti fl-għadd tal-plejtlits. Billi dasatinib huwa assoċjat ma' majelosuppressjoni ta' grad 3 jew 4 (ara sezzjoni 4.4), il-pazjenti li jibbilgħu aktar mid-doża rakkomandata għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal majelosuppressjoni u jingħataw trattament xieraq ta' sostenn.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi antineoplastika, inibituri tal-proteina kinase, Kodiċi ATC: L01EA02

Farmakodinamiċi

Dasatinib jinibixxi l-attività ta' kinase BCR-ABL u kinases tal-familja SRC flimkien ma' numru ta' kinases onkoġenici oħra magħzula li jinkludu c-KIT, ephrin (EPH) receptor kinases, u r-riċettur PDGFβ. Dasatinib hu inibitur subnanomolari qawwi tal-kinase BCR-ABL b'potenza ta' 0.6-0.8 nM. Hu jingħaqad ma' konformazzjonijiet kemm attivi kif ukoll inattivi ta' l-enżima BCR-ABL.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

In vitro, idasatinib hu attiv f'linji ta' ċelluli bil-lewkimja li jirrapprezentaw varjanti ta' mard sensitiv u rezistenti għal imatinib. Dawn l-istudji mhux klinici juru li dasatinib jista' jegħleb ir-reżistenza għal imatinib li jirriżulta minn espressjoni żejda ta' BCR-ABL, mutazzjonijiet fid-domain tal-kinase BCR-ABL, attivazzjoni ta' passaġġi tas-senjalazzjoni alternattivi li jinvolvu l-kinasi tal-familja SRC (LYN, HCK), u espressjoni żejda tal-ġene tar-reżistenza għal ħafna mediċini. Barra minn hekk, dasatinib jinibixxi l-kinasi tal-familja SRC f'koncentrazzjoni subnanomolari.

In vivo, f'esperimenti separati bl-użu ta' mudelli tal-ġrieden ta' CML, dasatinib impedixxa l-iżvilupp ta' CML kronika għall-fażi splussiva u tawwal is-sopravivenza tal-ġrieden li kellhom linji ta' ċelloli b'CML meħudin minn pazjenti u mkabbra f'siti differenti, inkluża is-sistema nervuża ċentrali.

Effikaċja klinika u sigurtà

Fl-istudju ta' Fażi I, ir-risponsi ematoloġici u ċitogenetici ġew osservati f'kull fażi ta' CML u f'Ph+ ALL fl-ewwel 84 pazjent li ngħataw it-trattament u li kienu segwiti għal 27 xahar. Ir-rispons dam matul il-fażijiet kollha ta' CML u Ph+ ALL.

Saru erba' studji klinici tal-Fażi II single-arm, mhux ikkontrollati, open-label sabiex jistabbilixxu s-sigurtà u l-effikaċja ta' dasatinib f'pazjenti b'CML f'fażi kronika, aċċellerata, jew splussiva tal-majelojd, li kienu jew rezistenti jew intolleranti għal imatinib. Studju wiehed mhux komparattiv fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali sar f'pazjenti f'fażi kronika li fuqhom, it-trattament tal-bidu b'400 jew 600 mg ta' imatinib ma ħadimx. Id-doża tal-bidu kienet ta' 70 mg ta' dasatinib darbtejn kuljum. Kienu permessi modifikazzjonijiet fid-doża sabiex itejbu l-attività jew jikkontrollaw it-tossicità (ara sezzjoni 4.2).

Żewġ studji open-label, ta' Fażi III li fihom il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, twettqu biex jevalwaw l-effikaċja ta' dasatinib mogħti darba kuljum meta mqabbel ma' dasatinib mogħti darbtejn kuljum. Flimkien ma' dan, studju wiehed komparattiv, open-label ta' Fażi III li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, twettaq fuq pazjenti adulti li kienu ddiġanjostikati għall-ewwel darba b'CML fil-fażi kronika.

L-effikaċja ta' dasatinib hi bbażata fuq rati ta' risponsi ematoloġici u ċitogenetici.

Id-durabilità tar-rispons u r-rati stmati ta' sopravivenza jipprovdu evidenza addizzjonali tal-benefiċċju kliniku ta' dasatinib.

Total ta' 2,712-il pazjent kienu evalwati fl-istudji klinici; minn dawn 23 % kellhom ≥ 65 sena u 5 % kellhom ≥ 75 sena.

CML ta' fażi kronika - Iddijanostikata għall-ewwel darba

Studju internazzjonali, open-label, multicentriku, komparattiv, ta' Fażi III li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, twettaq fuq pazjenti adulti li kienu ddiġanjostikati għall-ewwel darba b'CML fil-fażi kronika. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu jew 100 mg dasatinib darba kuljum jew 400 mg imatinib darba kuljum. Il-punt aħħari primarju kien ir-rata ta' rispons ċitogeniku sħiħ ikkonfermat (cCCyR) fi żmien 12-il xahar. Il-punti aħħarin sekondarji kienu jinkludu ż-żmien f'cCCyR (kejl ta' kemm idum ir-rispons), iż-żmien għal cCCyR, rata ta' rispons molekulari magħguri (MMR), iż-żmien għal MMR, sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) u sopravivenza totali (OS). Riżultati rilevanti oħrajn dwar l-effikaċja kienu jinkludu CCyR u rati ta' rispons molekulari sħiħ (CMR). L-istudju għadu għaddej.

Total ta' 519-il pazjent intgħażlu b'mod każwali għal grupp ta' kura: 259 biex jirċievu dasatinib u 260 biex jirċievu imatinib. Il-karatteristiċi tal-linja bażi kienu bbilanċjati tajjeb bejn iż-żewġ grupp ta' kura fir-rigward tal-età (il-medjan tal-età kien ta' 46 sena għall-grupp ta' dasatinib u 49 sena għall-grupp ta' imatinib b'10 % u 11 % tal-pazjenti li kellhom 65 sena jew aktar, rispettivament), sess (nisa 44 % u

37 %, rispettivamente), u razza (Kawkasi 51 % u 55 %; Asjatici 42 % u 37 %, rispettivamente). Fil-linja bażi, id-distribuzzjoni tal-Puntegġi Hasford kienet simili fil-gruppi ta' kura ta' dasatinib u imatinib (riskju baxx: 33 % u 34 %; riskju intermedju 48 % u 47 %; riskju għoli: 19 % u 19 %, rispettivamente).

B'minimu ta' 12-il xahar follow-up, 85 % tal-pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għall-grupp ta' dasatinib u 81 % tal-pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għal grupp ta' imatinib kienu għadhom qed jirċievu kura primarja. It-twaqqif fi żmien 12-il xahar minhabba l-progressjoni tal-marda seħħ fi 3 % tal-pazjenti kkurati b'dasatinib u 5 % tal-pazjenti kkurati b'imatinib.

B'minimu ta' follow-up ta' 60 xahar, 60 % tal-pazjenti randomizzati għall-grupp ta' dasatinib u 63 % tal-pazjenti randomizzati għall-grupp ta' imatinib kienu għadhom qegħdin jirċievu il-kura tal-ewwel għażla.

Il-waqfien fi żmien 60 xahar minhabba l-progressjoni tal-marda seħħ fi 11 % tal-pazjenti kkurati b'dasatinib u f' 14 % tal-pazjenti kkurati b'imatinib.

Ir-riżultati tal-effikaċja huma ppreżentati f'Tabella 9. Proporzjon akbar b'mod statistikament sinifikanti ta' pazjenti fil-grupp ta' dasatinib kiseb cCCyR meta mqabbel ma' pazjenti fil-grupp ta' imatinib fi żmien l-ewwel 12-il xahar ta' kura. L-effikaċja ta' dasatinib intweriet b'mod konsistenti f'sottogruppi differenti, li jinkludu l-età, is-sess, u l-puntegġ Hasford fil-linja bażi.

Tabella 9: Riżultati li juru l-effikaċja minn studju ta' fażi 3 ta' pazjenti ddijanostikati għall-ewwel darba b'CML fil-fażi kronika

	Dasatinib Accordpharma n= 259	imatinib n= 260	valur p
Rata ta' rispons (95 % CI)			
Rispons ċitogeniku fi żmien			
12-il xahar			
cCCyR ^a	76.8 % (71.2–81.8)	66.2% (60.1-71.9)	p <0.007*
CCyR ^b	85.3 % (80.4-89.4)	73.5% (67.7-78.7)	—
fi żmien 24 xahar			
cCCyR ^a	80.3 %	74.2%	—
CCyR ^b	87.3%	82.3%	—
fi żmien 36 xahar			
cCCyR ^a	82.6%	77.3%	—
CCyR ^b	88.0%	83.5%	—
fi żmien 48 xahar			
cCCyR ^a	82.6%	78.5%	—
CCyR ^b	87.6%	83.8%	—
fi żmien 60 xahar			
cCCyR ^a	83.0%	78.5%	—
CCyR ^b	88.0%	83.8%	—
Rispons molekulari maġġuri^c			
12-il xahar	52.1% (45.9-58.3)	33.8% (28.1-39.9)	p <0.00003*
24 xahar	64.5% (58.3-70.3)	50% (43.8-56.2)	—
36 xahar	69.1% (63.1-74.7)	56.2% (49.9-62.3)	—
48 xahar	75.7% (70.0-80.8)	62.7% (56.5-68.6)	—
60 xahar	76.4% (70.8-81.5)	64.2% (58.1-70.1)	p = 0.0021
Proporzjon ta' periklu (HR) fi żmien 12-il xahar (99.99 % CI)			
Żmien għal cCCyR	1.55 (1.0-2.3)		p <0.0001*
Żmien għal MMR	2.01 (1.2-3.4)		p <0.0001*
Durabilità ta' cCCyR	0.7 (0.4-1.4)		p <0.035
fi żmien 24 xahar (95			

	Dasatinib Accordpharma n= 259	imatinib n= 260	valur p
Rata ta' rispons (95 % CI)			
Żmien għal cCCyR	% CI 1.49 (1.22-1.82)		—
Żmien għal MMR	1.69 (1.34-2.12)		—
Durabilità ta' cCCyR	0.77 (0.55-1.10)		—
fi żmien 36 xahar (95			
Żmien għal cCCyR	% CI 1.48 (1.22-1.80)		—
fi żmien 48 xahar (95			
Żmien għal cCCyR	% CI 1.45 (1.20-1.77)		—
Żmien għal MMR	1.55 (1.26-1.91)		—
Durabilità ta' cCCyR	0.81 (0.56-1.17)		—
fi żmien 60 xahar (95			
Żmien għal cCCyR	% CI 1.46 (1.20-1.77)		p = 0.0001
Żmien għal MMR	1.54 (1.25-1.89)		p < 0.0001
Durabilità ta' cCCyR	0.79 (0.55-1.13)		p = 0.1983

^a Rispons ċitogeniku shiħ ikkonfermat (cCCyR) hu definit bħala rispons osservata f'żewġ okkażjonijiet konsekuttivi (mill- inqas b'intervall ta' 28 jum).

^b Rispons ċitogenetiku komplet (CCyR) hu bbażat fuq evalwazzjoni ċitogenika waħda tal-mudullun.

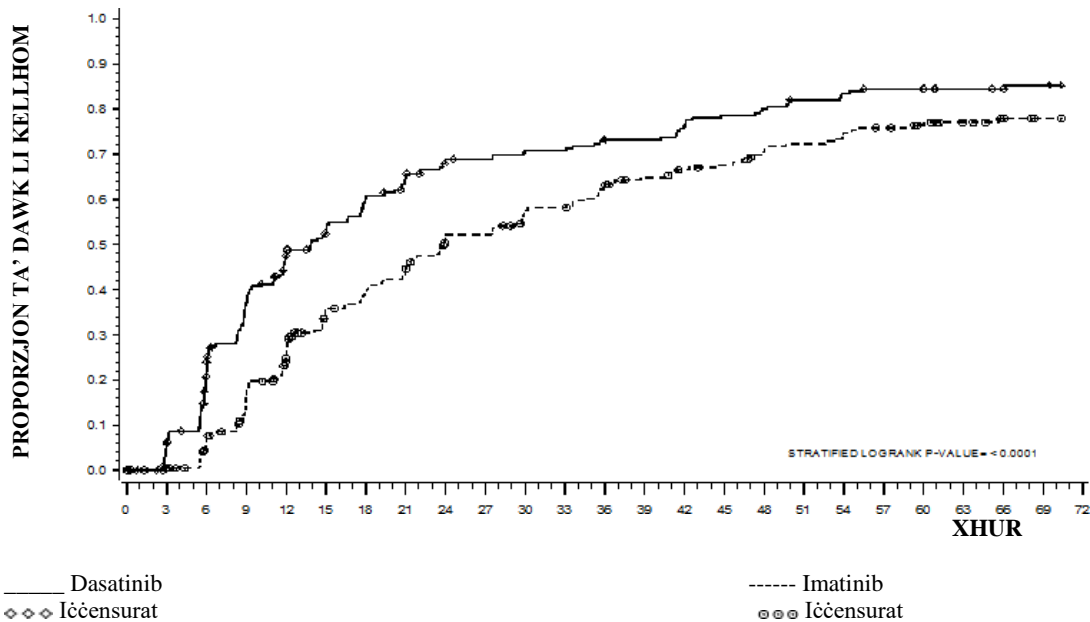
^c Rispons molekulari maġġuri (fi kwalunkwe ħin) kien definit bħala proporzjonijiet ta' BCR-ABL \leq 0.1 % minn RQ PCR f'kampjuni tad-demem periferali standardizzati fuq l-iskala Internazzjonali. Dawn huma rati kumulattivi li jirrapprezentaw follow up minimu għall-qafas ta' żmien speċifikat.

* Aġġustat għal Punteġġ Hasford u rilevanza statistika indikata f'rilevanza definita minn qabel ta' livell nominali. CI = intervall ta' kunfidenza

Wara 60 xahar ta' follow-up, iż-żmien medjan għal cCCyR kien ta' 3.1 xhur fil-grupp ta' dasatinib u 5.8 xhur fil-grupp ta' imatinib f'pazjenti b'CCyRa kkonfermat. Iż-żmien medjan għal MMR wara 60 xahar ta' follow-up kien ta' 9.3 xhur fil-grupp ta' dasatinib u 15.0-il xahar fil-grupp ta' imatinib f'pazjenti b'MMR. Dawn ir-risultati huma konsistenti ma' dawh li dehru wara 12, 24 u 36 xahar.

Iż-żmien għal MMR huwa muri grafikament f'Figura 1. Iż-żmien għal MMR kien konsistentement iqsar fil-pazjenti kkurati b'dasatinib meta mqabbel mal-pazjenti kkurati b'imatinib.

Figura 1: Stima Kaplan-Meier tal-ħin għal rispons molekulari maġġuri (MMR)



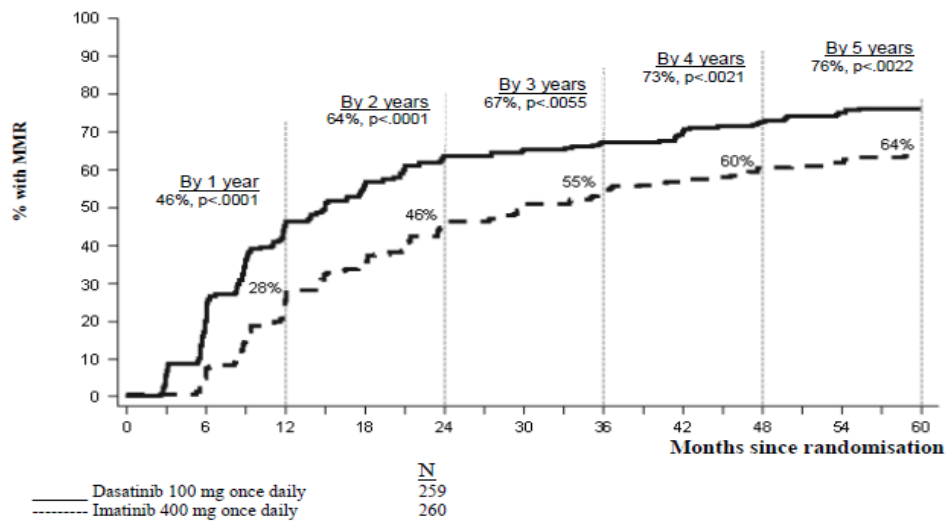
GRUPP	# TA' PERSUNI LI KELLHOM RISPONS / # TA' PARTEĊIPANTI (95 % CI) LI NTGHAŻLU B'MOD KAŻWALI	PROPORZJON TA' PERIKLU
-------	--	------------------------

Dasatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dasatinib fuq imatinib		1.54 (1.25 - 1.89)

Ir-rati ta' cCCyR fil-gruppi ta' kura ta' dasatinib u imatinib, rispettivament, fi żmien 3 xhur (54 % u 30 %), 6 xhur (70 % u 56 %), 9 xhur (75 % u 63 %), 24 xahar (80 % u 74 %), 36 xahar (83 % u 77 %), 48 xahar (83 % u 79 %) u 60 xahar (83 % u 79 %) kienu konsistenti mal-punt aħhari primarju. Ir-rati ta' MMR fil-gruppi ta' kura ta' dasatinib u imatinib, rispettivament, fi żmien 3 xhur (8 % u 0.4 %), 6 xhur (27 % u 8 %), 9 xhur (39 % u 18 %), 12-il xahar (46 % u 28 %), 24 xahar (64 % u 46 %), 36 xahar (67 % u 55 %), 48 xahar (73 % u 60 %) u 60 xahar (76 % u 64 %) kienu wkoll konsistenti mal-punt aħhari primarju.

Ir-rati ta' MMR skont il-punt taż-żmien speċifiku huma murija grafikament f'Figura 2. Ir-rati ta' MMR kienu konsistentement oġhla fil-pazjenti kkurati b'dasatinib meta mqabbel mal-pazjenti kkurati b'imatinib.

Figura 2: Rati ta' MMR maż-żmien - il-pazjenti kollha magħzula b'mod aleatorju fi studju ta' fażi 3 ta' pazjenti ddiġanjostikati għall-ewwel darba b'CML fil-fażi kronika)

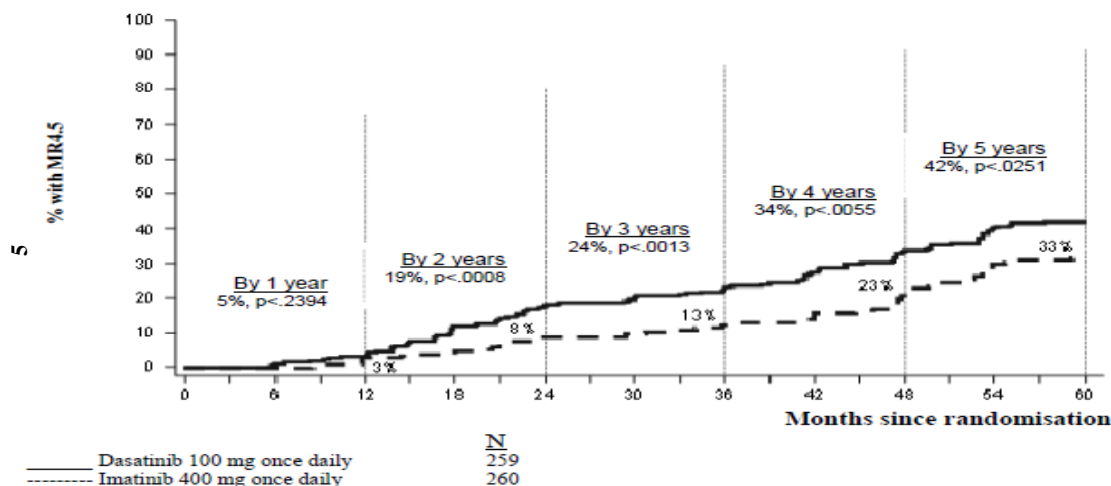


EN	MT
% with MMR	% b'MMR
Months since randomisation	Xhur mill-ghażla b'mod każwali
By 1 year	Sa sena
By 2 years	Sa sentejn
By 3 years	Sa tliet snin
By 4 years	Sa erba' snin
By 5 years	Sa ħames snin
Dasatinib 100 mg once daily	Dasatinib 100 mg darba kuljum
Imatinib 400 mg once daily	Imatinib 400 mg darba kuljum

Il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu proporzjon BCR-ABL ta' $\leq 0.01\%$ (tnaqqis ta' 4-log) fi kwalunkwe żmien kien oġhla fil-grupp ta' dasatinib meta mqabbel mal-grupp ta' imatinib (54.1 % kontra 45 %). Il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu proporzjon BCR-ABL ta' $\leq 0.0032\%$ (tnaqqis 4.5-log) fi kwalunkwe żmien kien oġhla fil-grupp ta' dasatinib meta mqabbel mal-grupp ta' imatinib (44 % kontra 34 %).

Ir-rati ta' MR4.5 maż-żmien huma muriġa grafikament f'Figura 3. Ir-rati ta' MR4.5 maż-żmien kienu konsistentement oġhla fil-pazjenti kkurati b'dasatinib meta mqabbel mal-pazjenti kkurati b'imatinib.

Figura 3: Rati ta' MR4.5 maż-żmien - il-pazjenti kollha magħzula b'mod każwali fi studju ta' fażi 3 ta' pazjenti ddijanjestikati għall-ewwel darba b'CML fil-fażi kronika



EN	MT
% with MR4.5	% b'MR4.5
Months since randomisation	Xhur mill-ghażla b'mod każwali
Dasatinib 100 mg once daily	Dasatinib 100 mg darba kuljum
Imatinib 400 mg once daily	Imatinib 400 mg darba kuljum
By 1 year	Sa sena
By 2 years	Sa sentejn
By 3 years	Sa tliet snin
By 4 years	Sa erba' snin
By 5 years	Sa ħames snin

Ir-rata ta' MMR fi kwalunkwe żmien f'kull grupp ta' riskju stabbilit mill-iskor ta' Hasford kienet oghla fil-grupp ta' dasatinib meta mqabbel mal-grupp ta' imatinib (riskju baxx: 90 % u 69 %; riskju intermedju: 71 % u 65 %; riskju għoli: 67 % u 54 %, rispettivament).

F'analizi addizzjonali, kienu aktar il-pazjenti kkurati b'dasatinib (84 %) li kisbu rispons molekulari bikri (definit bhala livelli ta' BCR-ABL ta' 10 % wara 3 xhur) meta mqabbla ma' pazjenti kkurati b'imatinib (64 %).

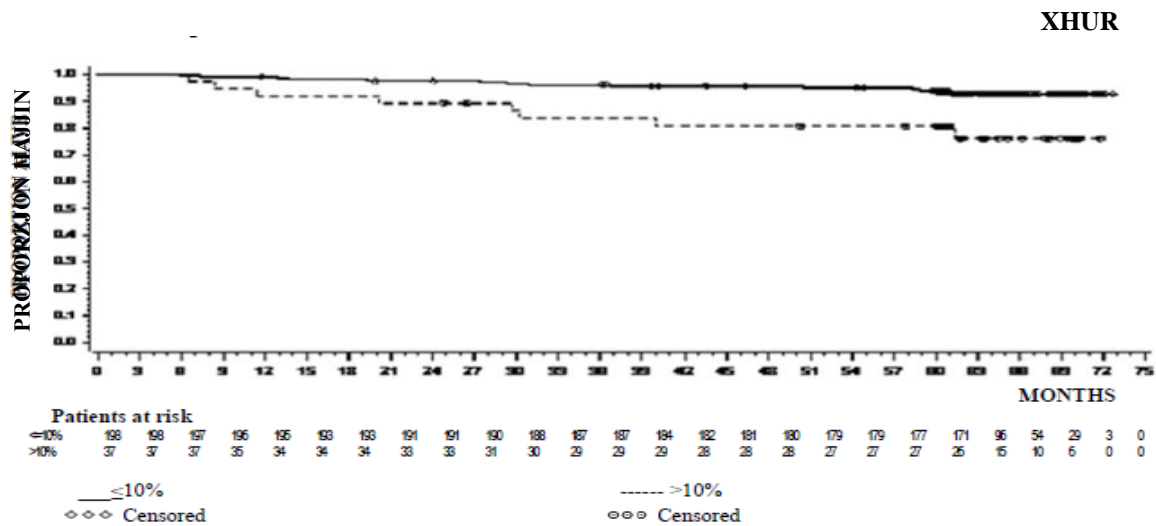
Pazjenti li kisbu rispons molekulari bikri kellhom riskju aktar baxx ta' trasformazzjoni, rata oghla ta' sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) u rata oghla ta' sopravivenza globali (OS), kif muri f'Tabella 10.

Tabella 10: Pazjenti fuq dasatinib b'BCR-ABL ≤10 % u >10 % wara 3 xhur

Dasatinib N = 235	Pazjenti b'BCR-ABL ≤10 % wara 3 xhur	Pazjenti b'BCR-ABL >10 % wara 3 xhur
Numru ta' pazjenti (%)	198 (84.3)	37 (15.7)
Trasformazzjoni wara 60 xahar, n/N (%)	6/198 (3.0)	5/37 (13.5)
Rata ta' PFS wara 60 xahar (95 % CI)	92.0 % (89.6, 95.2)	73.8% (52.0, 86.8)
Rate ta' OS wara 60 xahar (95 % CI)	93.8% (89.3, 96.4)	80.6% (63.5, 90.2)

Ir-rata ta' OS skont il-punt taż-żmien speċifiku hija murija grafikament f'Figura 4. Ir-rata ta' OS kienet konsistentement oghla fil-pazjenti kkurati b'dasatinib li kisbu livell ta' BCR-ABL ta' ≤10 % wara 3 xhur minn dawk li ma kinux.

Figura 4: Plott tal-punti sinifikanti ghas-sopravivenza globali ghal dasatinib skont il-livell ta' BCR-ABL ($\leq 10\%$ jew $>10\%$) wara 3 xhur fi studju ta' fazi 3 ta' pazjenti ddiġanjostikati għall-Ewwel darba b'CML fil-faзи kronika



EN	MT
PROPORTION ALIVE	PROPORZJON HAJJIN
MONTHS	XHUR
Patients at risk	Pazjenti f'riskju
Censored	Iċċensurati

Il-progressjoni tal-marda kienet definita bħala ċelluli bojod tad-demmi li qed jiżdiedu minkejja immaniġġjar terapewtiku adattat, telf ta' CHR, CyR jew CCyR parzjali, progressjoni għal fazi aċċellerata jew fazi blast, jew mewt. Ir-rata stmata ta' PFS wara 60 xahar kienet ta' 88.9% (CI: 84% - 92.4%) kemm għal għall-gruppi ta' kura ta' dasatinib u imatinib. It-trasformazzjoni wara 60 xahar għal fazi aċċellerata jew fazi blast seħħet f'inqas pazjenti kkurati b'dasatinib ($n = 8$; 3%) meta mqabbel ma' pazjenti kkurati b'imatinib ($n = 15$; 5.8%). Ir-rati stmata ta' sopravivenza wara 60 xahar għal pazjenti kkurati b'dasatinib u imatinib kienu ta' 90.9% (CI: 86.6% 93.8%) u 89.6% (CI: 85.2% 92.8%), rispettivament. Ma kien hemm ebda differenza fl-OS (HR 1.01, 95% CI: 0.58-1.73, $p = 0.9800$) u fil-PFS (HR 1.00, 95% CI: 0.58-1.72, $p = 0.9998$) bejn dasatinib u imatinib.

F'pazjenti li rrapportaw progressjoni tal-marda jew li waqqfu t-terapija b'dasatinib jew imatinib, twettaq sekwenzar ta' BCR-ABL fuq kampjuni ta' demm minn pazjenti fejn dawn kienu disponibbli. Rati simili ta' mutazzjoni ġew osservati fiż-żewġ partijiet tal-istudju. Il-mutazzjonijiet osservati fost pazjenti kkurati b'dasatinib kienu T315I, F317I/L u V299L. Medda differenti ta' mutazzjoni għet osservata fil-parti tal-istudju dwar imatinib. Ma jidherx li dasatinib hu attiv kontra l-mutazzjoni T315I, ibbażat fuq dejta *in vitro*.

CML fil-faзи kronika - Reżistenza jew intolleranza għal terapija b'imatinib fil-passat

Żewġ studji kliniċi saru f'pazjenti li huma reżistenti jew intolleranti għal imatinib; il-punt aħħari primarju ta' effikaċja f'dawn l-istudji kien Respons Ċitoġeniku Maġġuri (MCyR).

Studju 1

Sar studju mhux komparattiv, open-label, fejn l-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali b'aktar minn ċentru wiehed fuq pazjenti li fuqhom, it-trattament tal-bidu b'400 jew 600 mg ta' imatinib ma ħadimx. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali (2:1) biex jingħataw jew dasatinib (70 mg darbtejn kuljum) jew imatinib (400 mg darbtejn kuljum). Kien permess li l-pazjenti jibdlu għall-fergħa l-oħra tat-trattament jekk il-pazjenti wrew evidenza ta' żvilupp fil-marda jew intolleranza li ma setgħetx tkun ikkontrollata b'modifikazzjoni tad-doża. Il-punt ta' tmiem primarju kien MCyR wara 12-il ġimgħa. Ir-riżultati huma disponibbli għal 150 pazjent: 101 kienu magħżula għal dasatinib u 49 għal imatinib (kollha reżistenti għal imatinib). Iż-żmien medju mid-dijanjosji sa meta ntgħażlu l-pazjenti b'mod każwali kien ta' 64 xahar fil-grupp ta' dasatinib u 52 xahar fil-grupp ta' imatinib. Il-pazjenti kollha kellhom trattament estensiv qabel. Respons ematoloġiku komplet minn qabel (CHR) għal imatinib inkiseb f'93% tal-

popolazzjoni kollha tal-pazjenti. MCyR minn qabel għal imatinib kien miksub fi 28 % u 29 % tal-pazjenti fil-fergħat ta' dasatinib u imatinib, rispettivament.

It-tul medju tat-trattament kien ta' 23 xahar għal dasatinib (b'44 % tal-pazjenti ttrattati għal >24 xahar sa llum) u 3 xhur għal imatinib (b'10 % tal-pazjenti ttrattati għal >24 xahar sa llum). Tlieta u disghin fil-mija tal-pazjenti fil-fergħa ta' dasatinib u 82 % tal-pazjenti fil-fergħa ta' imatinib kisbu CHR qabel il-crossover.

Wara 3 xhur, MCyR ġara aktar spiss fil-fergħa ta' dasatinib (36 %) u milli fil-fergħa ta' imatinib (29 %). B'mod partikolari, 22 % tal-pazjenti rrappurtaw respons ċitogeniku komplet (CCyR) fil-fergħa ta' dasatinib waqt li 8 % biss kisbu CCyR fil-fergħa ta' imatinib. Bi trattament u follow-up itwal (medjan ta' 24 xahar), inkiseb MCyR fi 53 % tal-pazjenti ttrattati b'dasatinib (CCyR f'44 %) u 33 % tal-pazjenti ttrattati b'imatinib (CCyR fi 18 %) qabel il-crossover. Fost il-pazjenti li rċevew imatinib 400 mg qabel id-dhul fl-istudju, MCyR inkiseb f'61 % tal-pazjenti fil-fergħa ta' dasatinib u 50 % fil-fergħa ta' imatinib.

Abbażi ta' l-istimi Kaplan-Meier, il-proporzjon ta' pazjenti li żammew MCyR għal sena kien 92 % (95 % CI: [85 %-100 %]) għal dasatinib (CCyR 97 %, 95 % CI: [92 %-100 %]) u 74 % (95 % CI: [49 %-100 %]) għal imatinib (CCyR 100 %). Il-proporzjon ta' pazjenti li żammew MCyR għal 18-il xahar kien 90 % (95 % CI: [82 %-98 %]) għal dasatinib (CCyR 94 %, 95 % CI: [87 %-100 %]) u 74 % (95 % CI: [49 %-100 %]) għal imatinib (CCyR 100 %).

Abbażi tal-estimi Kaplan-Meier, il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom sopravivenza hielsa mill-progressjoni (PFS) għal sena kien ta' 91 % (95 % CI: [85 %-97 %]) għal dasatinib u 73 % (95 % CI: [54 %-91 %]) għal imatinib. Il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom PFS wara sentejn kien ta' 86 % (95 % CI: [78 %-93 %]) għal dasatinib u 65 % (95 % CI: [43 %-87 %]) għal imatinib.

Total ta' 43 % tal-pazjenti fil-fergħa ta' dasatinib, u 82 % fil-fergħa ta' imatinib ma hadimx it-trattament fuqhom, definit bħala progress tal-marda jew cross-over għat-trattament l-iehor (nuqqas ta' rispons, intolleranza għall-prodott mediċinali li kien qed jiġi studjat, eċċ.).

Ir-rata ta' rispons molekulari magġuri (definit bħala BCR-ABL/transcripts ta' kontroll ≤ 0.1 % b'RQ-PCR f'kampjuni periferali tad-demem) qabel il-crossover kienet 29 % għal dasatinib u 12 % għal imatinib.

Studju 2

Sar studju open-label, b'fergħa waħda, f'ċentri varji fuq pazjenti reżistenti jew intolleranti għal imatinib (jiġifieri pazjenti li sofrew tossiċità sinifikanti waqt it-trattament b'imatinib tant li twaqqfilhom t-trattament).

Total ta' 387 pazjent rċevew dasatinib 70 mg darbtejn kuljum (288 reżistenti u 99 intolleranti għal imatinib). Iż-żmien medjan mid-dijanjosi sal-bidu tat-trattament kien ta' 61 xahar. Il-maġġoranza tal-pazjenti (53 %) kienu ħadu trattament b'imatinib qabel għal aktar minn tliet snin. Il-pazjenti l-aktar reżistenti (72 %) kienu rċevew >600 mg imatinib. Barra imatinib, 35 % tal-pazjenti kienu rċevew kimoterapija ċitotossika qabel, 65 % kienu ħadu interferon qabel, u 10 % kienu għamlu trapjant taċ-ċelloli stemma qabel. Tmienja u tletin fil-mija tal-pazjenti kellhom mutazzjonijiet fil-linja bażi magħrufa li tikkawża reżistenza għal imatinib. It-tul medju tat-trattament bi b'dasatinib kien ta' 24 xahar b'51 % tal-pazjenti ttrattati għal >24 xhur sa llum. Ir-riżultati tal-effikaċja huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 11. MCyR inkiseb f'55 % tal-pazjenti reżistenti għal imatinib u fi 82 % ta' pazjenti intolleranti għal imatinib. B'mill-anqas 24 xahar ta' follow-up, 21 mill-240 pazjent li kienu laħqu MCyR kellhom progress u ż-żmien medju ta' kemm idum MCyR ma ntlahaqx.

Abbażi ta' l-estimi Kaplan-Meier, 95 % (95 % CI: [92 %-98 %]) tal-pazjenti żammew MCyR għal sena u 88 % (95 % CI: [83 %-93 %]) żammew MCyR għal sentejn. Il-proporzjon ta' pazjenti li żammew CCyR għal sena kien 97 % (95 % CI: [94 %-99 %]) u għal sentejn kien ta' 90 % (95 % CI: [86 %-95 %]). Tnejn u erbgħin fil-mija tal-pazjenti reżistenti għal imatinib mingħajr MCyR preċedenti għal imatinib (n = 188) laħqu MCyR b'dasatinib.

Kien hemm 45 mutazzjonijiet BCR-ABL differenti fi 38 % tal-pazjenti mniżżlin fl-istudju. Rispons ematologiku sħiħ jew MCyR inkiseb f'pazjenti b'varjetà ta' mutazzjonijiet BCR-ABL assoċjati ma' reżistenza għal imatinib għajr T315I. Ir-rati ta' MCyR wara sentejn kienu simili kemm jekk il-pazjenti

kellhom xi mutazzjoni BCR-ABL tal-linja bażi, mutazzjoni P-loop, jew ebda mutazzjoni (63 %, 61 % u 62 %, rispettivament).

Fost il-pazjenti reżistenti għal imatinib, ir-rati stmata ta' PFS kienu ta' 88 % (95 % CI: [84 %-92 %]) wara sena u 75 % (95 % CI: [69 %-81 %]) wara sentejn. Fost il-pazjenti intolleranti għal imatinib, ir-rata stmata ta' PFS kienet ta' 98 % (95 % CI: [95 %-100%]) wara sena u 94% (95 % CI: [88%-99%]) wara sentejn.

Ir-rata ta' rispons molekulari maġġuri wara 24 xahar kienet ta' 45 % (35 % għal pazjenti reżistenti għal imatinib u 74 % għal pazjenti intolleranti għal imatinib).

CML ta' fażi aċċellerata

Sar studju open-label, single-arm, f'aktar minn centru wiehed f'pazjenti intolleranti jew reżistenti għal imatinib. Total ta' 174 pazjenti rċevew dasatinib 70 mg darbtejn kuljum (161 reżistenti u 13 intolleranti għal imatinib). Iż-żmien medjan mid-dijanjosi sal-bidu tat-trattament kien ta' 82 xahar. It-tul medju tat-trattament b'dasatinib kien ta' 14-il xahar b'31 % tal-pazjenti ttrattati għal >24 xahar sa llum. Ir-rata ta' rispons molekulari maġġuri (evalwata f'41 pazjent b'CCyR) kienet ta' 46 % wara 24 xahar. Ir-riżultati ewlenin tal-effikaċja huma rrapportati fit-Tabella 11.

Fażi ta' CML ta' majelojde blast

Sar studju open-label, single-arm, f'aktar minn centru wiehed f'pazjenti intolleranti jew reżistenti għal imatinib. Total ta' 109 pazjent irċevew dasatinib 70 mg darbtejn kuljum (99 reżistenti u 10 intolleranti għal imatinib). Iż-żmien medjan mid-dijanjosi sal-bidu tat-trattament kien ta' 48 xahar. It-tul medju tat-trattament b'dasatinib kien ta' 3.5 xhur bi 12 % tal-pazjenti ttrattati għal >24 xahar sa llum. Ir-rata ta' rispons molekulari maġġuri (evalwata f'19-il pazjent b'CCyR) kienet ta' 68 % wara 24 xahar. Riżultati addizzjonali dwar l-effikaċja huma rrapportati fit-Tabella 11.

Fażi ta' CML ta' limfojde blast u Ph+ ALL

Sar studju open-label, single-arm, f'aktar minn centru wiehed fuq pazjenti b'lymphoid blast phase CML jew Ph+ ALL li kienu reżistenti jew intolleranti għal terapija b'imatinib preċedenti. Total ta' 48 pazjent b'lymphoid blast CML irċevew dasatinib 70 mg darbtejn kuljum (42 reżistenti u 6 intolleranti għal imatinib). Iż-żmien medju mid-dijanjosi sal-bidu tat-trattament kien ta' 28 xahar. It-tul medju tat-trattament b'dasatinib kien ta' 3 xhur bi 2 % ttrattati għal >24 xahar sa llum. Ir-rata ta' rispons molekulari maġġuri (it-22 pazjent kollha ttrattati b'CCyR) kienet ta' 50 % wara 24 xahar. Barra minn hekk, 46 pazjent b'Ph+ ALL irċevew dasatinib 70 mg darbtejn kuljum (44 reżistenti u 2 intolleranti għal imatinib). Iż-żmien medjan mid-dijanjosi sal-bidu tat-trattament kien ta' 18-il xahar. It-tul medju tat-trattament b'dasatinib kien ta' 3 xhur b'7 % tal-pazjenti ttrattati għal >24 xahar sa llum. Ir-rata ta' rispons molekulari maġġuri (il-25 pazjent kollha ttrattati b'CCyR) kienet ta' 52 % wara 24 xahar. Riżultati addizzjonali dwar l-effikaċja huma rrapportati fit-Tabella 11. Huwa ta' min jinnota li responsi ematoloġiċi maġġuri (MaHR) intlaħaqu minnufih (hafna minnhom fi żmien 35 jum mill-ewwel għoti ta' dasatinib għal pazjenti b'lymphoid blast CML, u fi żmien 55 jum għall-pazjenti b'Ph+ ALL).

Tabella 11: Effikaċġa fi provi kliniċi single-arm ta' fazi II ta' dasatinib^a

	Kronika	Aċċellerata	Majelojde blast	Limfojde blast	Ph+ ALL
	(n= 387)	(n= 174)	(n= 109)	(n= 48)	(n= 46)
Rata ta' rispons ematoloġika^b (%)					
MaHR (95 % CI)	mhux applikabbli	64% (57-72)	33% (24-43)	35% (22-51)	41% (27-57)
CHR (95 % CI)	91% (88-94)	50% (42-58)	26% (18-35)	29% (17-44)	35% (21-50)
NEL (95 % CI)	mhux applikabbli	14% (10-21)	7% (3-14)	6% (1-17)	7% (1-18)
Tul ta' MaHR (%; stimi Kaplan-Meier)					
sena	mhux applikabbli	79% (71-87)	71% (55-87)	29% (3-56)	32% (8-56)
sentejn	mhux applikabbli	60% (50-70)	41% (21-60)	10% (0-28)	24% (2-47)
Rispons ċitogenetiku^c (%)					
MCyR (95 % CI)	62% (57-67)	40% (33-48)	34% (25-44)	52% (37-67)	57% (41-71)
CCyR (95 % CI)	54	54% (48-59)	33% (26-41)	27% (19-36)	46% (31-61)
54				46% (31-61)	54% (39-69)
Sopravivenza (%; stimi Kaplan-Meier)					
Hielsa minn progressjoni					
sena	91% (88-94)	64% (57-72)	35% (25-45)	14% (3-25)	21% (9-34)
sentejn	80% (75-84)	46% (38-54)	20% (11-29)	5% (0-13)	12% (2-23)
Ġenerali					
sena	97% (95-99)	83% (77-89)	48% (38-59)	30% (14-47)	35% (20-51)
sentejn	94% (91-97)	72% (64-79)	38% (27-50)	26% (10-42)	31% (16-47)

Id-dejta deskritta f'din it-tabella hi minn studji bl-użu ta' doża tal-bidu ta' 70 mg darbtejn kuljum. Ara sezzjoni 4.2 għad-doża rakkomandata tal-bidu.

^a Numbri b'tipa skura huma r-riżultati ta' punti ta' tmiem primarji.

^b Kriterji tar-rispons ematoloġiku (ir-risponsi kollha kkonfermati wara 4 ġimgħat): Rispons ematoloġiku maġġuri: (MaHR)= rispons ematoloġiku sħiħ (CHR) + ebda evidenza ta' lewkimja (NEL).

CHR (CML kronika): Ċelloli tad-demem bojod (WBC) ≤ULN istituzzjonali, plejtlits <450,000/mm³, ebda blasts jew promajeloċiti f'demm periferali, <5 % majeloċiti miżjud b'metamajeloċiti fid-demem periferali, <20 % bażofili fid-demem periferali, u ebda involviment ekstramedullari.

CHR (CML/Ph+ ALL avvanzata): WBC ≤ ULN istituzzjonali, ANC ≥1,000/mm³, plejtlits ≥100,000/mm³, ebda blasts jew promajeloċiti f'demm periferali, blasts fil-mudullun ≤5 %, <5 % majeloċiti u b'metamajeloċiti fid-demem periferali, <20 % bażofili fid-demem periferali, u ebda involviment ekstamedullari.

NEL: l-istess kriterji bħal ta' CHR iżda ANC ≥500/mm³ u <1,000/mm³, jew platelets ≥20,000/mm³ u ≤100,000/mm³.

^c Kriterji ta' rispons ċitogenetiki: totali (0 % Ph+ metafazi) jew parzjali (>0 %-35 %). MCyR (0 %-35 %) jikkombina kemm rispons sħiħ kif ukoll parzjali.

CI = intervall ta' kunfidenza ULN = medda normali tal-limitu ta' fuq.

Ir-riżultati tal-pazjenti bi trapjant tal-mudullun wara l-kura b'dasatinib għadhom ma ġewx evalwati għal kollox.

Studji kliniċi ta' Fażi III f'pazjenti b'CML fil-fażi kronika, aċċellerata, jew majelodje blast, u Ph+ ALL li kienu reżistenti jew intolleranti għal imatinib

Saru żewġ studji open-label, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, biex tiġi evalwata l-effikaċġa ta' dasatinib mogħti darba kuljum meta mqabbel ma' dasatinib mogħti darbtejn kuljum. Ir-riżultati

deskritti hawn taħt huma bbażati fuq minimu ta' sentejn u 7 snin ta' follow-up wara l-bidu tat-terapija b'dasatinib.

Studju 1

Fl-istudju ta' CML fil-faži kronika, il-punt aħhari primarju kien l-MCyR f'pazjenti rezistenti għal imatinib. Il-punt aħhari sekondarju prinċipali kien l-MCyR bil-livell tad-doża totali ta' kuljum fil-pazjenti rezistenti għal imatinib. Punti aħharija sekondarji oħra kienu jinkludu t-tul tal-MCyR, PFS, u s-sopravivenza globali. Total ta' 670 pazjent, li minnhom 497 kienu rezistenti għal imatinib, ġew magħżula b'mod każwali għall-grupp ta' dasatinib 100 mg darba kuljum, 140 mg darba kuljum, 50 mg darbtejn kuljum, jew 70 mg darbtejn kuljum. It-tul ta' żmien medjan tal-kura għall-pazjenti kollha li kienu għadhom fuq it-terapija b'minimu ta' 5 snin ta' follow-up (n = 205) kien ta' 59 xahar (medda 28-66 xahar). Il-perjodu medju ta' trattament għall-pazjenti kollha wara 7 snin ta' follow-up kien ta' 29.8 xahar (medda < 1-92.9 xahar).

L-effikaċja nkisbet fil-gruppi kollha ta' trattament b'dasatinib, bl-iskeda ta' darba kuljum li turi effikaċja komparabbli (mhux inferjuri) għall-iskeda ta' darbtejn kuljum fuq il-punt aħhari primarju ta' l-effikaċja (differenza fil-MCyR 1.9 %; 95 % intervall ta' kunfidenza [-6.8% 10.6 %]); madankollu, il-kors ta' 100 mg darba kuljum wera sigurtà u tollerabbiltà mtejba. Ir-rizultati tal-effikaċja huma pprezentati f'Tabelli 12 u 13.

Tabella 12: L-Effikaċja ta' dasatinib fi studju ta' ottimizzazzjoni tad-doża ta' faži III: CML fil-faži kronika rezistenti jew intolleranti għal imatinib (rizultati ta' sentejn)^a

Il-pazjenti kollha	n = 167
Pazjenti rezistenti għal imatinib	n = 124
Rata ta' rispons ematoloġiku^b (%) (95% CI)	
CHR	92% (86-95)
Rispons Ċitogeniku^c (%) (95 % CI)	
MCyR	
Il-pazjenti kollha	63% (56-71)
Pazjenti rezistenti għal imatinib	59% (50-68)
CCyR	
Il-pazjenti kollha	50% (42-58)
Pazjenti rezistenti għal imatinib	44% (35-53)
Rispons molekulari maġġuri f'pazjenti li kisbu CCyR^d (%) (95 % CI)	
Il-pazjenti kollha	69% (58-79)
Pazjenti rezistenti għal imatinib	72% (58-83)

^a Rizultati rrapportati fid-doża tal-bidu rakkomandata ta' 100 mg darba kuljum.

^b Kriterji tar-rispons ematoloġiku (ir-risponsi kollha kkonfermati wara 4 ġimgħat): Rispons ematoloġiku komplet (CHR) (CML kronika): WBC ≤ ULN istituzzjonali, plejtlits < 450,000/mm³, l-ebda blast jew promajeloċiti fid-demmi periferali, < 5 % majeloċiti flimkien ma' metamajeloċiti fid-demmi periferali, basofili fid-demmi periferali < 20 %, u l-ebda involviment extramedullari.

^c Kriterji tar-rispons ċitogeniku: shih (0 % Ph+ metafazijiet) jew parzjali (>0 %–35 %). MCyR (0 %–35 %) jgħaqqad flimkien risponsi kemm shaħ kif ukoll parzjali.

^d Kriterji ta' rispons molekulari maġġuri: Definit bħala BCR-ABL/traskrizzjonijiet ta' kontroll ≤ 0.1 % skont RQ-PCR fil-kampjuni tad-demmi periferali

Tabella 13: Effikaċja fit-tul ta' dasatinib fi studju ta' ottimizazzjoni tad-doża ta' fażi 3: pazjenti b'CML fil-fażi kronika rezistenti jew intolleranti għal imatinib a

	Perjodu minimu ta' follow-up				
	sena	sentejn	5 snin	7 snin	
Rispons molekulari maġġuri					
Il-pazjenti kollha	MA	37 % (57/154)	44% (71/160)	46% (73/160)	
Pazjenti rezistenti għal imatinib	MA	35% (41/117)	42% (50/120)	43% (51/120)	
Pazjenti intolleranti għal Imatinib	MA	43% (16/37)	53% (21/40)	55% (22/40)	
Sopravivenza mingħajr progressjoni tal-marda^b					
Il-pazjenti kollha		90% (86, 95)	80% (73, 87)	51% (41, 60)	42% (33, 51)
Pazjenti rezistenti għal imatinib		88% (82, 94)	77% (68, 85)	49% (39, 59)	39% (29, 49)
Pazjenti intolleranti għal Imatinib		97% (92, 100)	87% (76, 99)	56% (37, 76)	51% (32, 67)
Sopravivenza globali					
Il-pazjenti kollha		96% (93, 99)	91% (86, 96)	78% (72, 85)	65% (56, 72)
Pazjenti rezistenti għal imatinib		94% (90, 98)	89% (84, 95)	77% (69, 85)	63% (53, 71)
Pazjenti intolleranti għal Imatinib		100% (100, 100)	95% (88, 100)	82% (70, 94)	70% (52, 82)

^a Riżultati rrapportati fid-doża tal-bidu rakkomandata ta' 100 mg darba kuljum.

^b Il-progressjoni kienet definita bħala zieda fl-għadd ta' WBC, telf tas-CHR jew MCyR, $\geq 30\%$ zieda fil-metafażijiet Ph+, mard AP/BP ikkonfermat jew mewt. Il-PFS kienet analizzata fuq il-prinċipju ta' intenzjoni ta' kura u l-pazjenti kienu segwiti għal avvenimenti li jinkludu terapija sussegwenti.

Ibbażat fuq l-istimi Kaplan-Meier, il-proporzjon ta' pazjenti kkurati b'dasatinib 100 mg darba kuljum li żammew MCyR għal 18-il xahar kien ta' 93 % (95 % CI: [88%-98%]).

L-effikaċja kienet evalwata wkoll f'pazjenti li kienu intolleranti għal imatinib. F'din il-popolazzjoni ta' pazjenti li rċievew 100 mg darba kuljum, MCyR inkiseb f'77 % u CCyR f'67 %.

Studju 2

Fl-istudju ta' CML fil-fażi avanzata u Ph+ ALL, il-punt aħhari primarju kien MaHR. Total ta' 611-il pazjent ġew magħżula b'mod każwali għall-grupp ta' dasatinib 140 mg darba kuljum jew għall-grupp ta' dasatinib 70 mg darbtejn kuljum.

Il-perjodu medju ta' trattament kien ta' madwar 6 xhur (medda 0.03-31 xahar).

L-iskeda ta' darba kuljum uriet effikaċja komparabbli (mhux inferjuri) ma l-iskeda ta' darbtejn kuljum fuq il-punt aħhari primarju ta l-effikaċja (differenza fil-MaHR 0.8 %; 95 % intervall ta' kunfidenza [-7.1%8.7 %]); madankollu, il-kors ta' 140 mg darba kuljum wera sigurtà u tollerabbiltà mtejbja. Ir-rati tar-rispons huma pprezentati f'Tabella 14.

Tabella 14: Effikaċġa ta' dasatinib fi studju ta' ottimizazzjoni tad-doża ta' fażi III: CML f'fażi avvanzata u Ph+ ALL (riżultati ta' sentejn)^a

	Aċċellerata	Majelojde blast	Limfojde blast	Ph+ ALL
	(n = 158)	(n = 75)	(n = 33)	(n = 40)
MaHR^b	66 %	28%	42%	38 %
(95 % CI)	(59-74)	(18-40)	(26-61)	(23-54)
CHR^b	47%	17%	21%	33%
(95 % CI)	(40-56)	(10-28)	(9-39)	(19-49)
NEL^b	19%	11%	21%	5%
(95 % CI)	(13-26)	(5-20)	(9-39)	(1-17)
MCyR^c	39%	28%	52%	70%
(95 % CI)	(31-47)	(18-40)	(34-69)	(54-83)
CCyR	32%	17%	39%	50%
(95 % CI)	(25-40)	(10-28)	(23-58)	(34-66)

^a Riżultati rrapportati fid-doża tal-bidu rakkomandata ta' 140 mg darba kuljum (ara sezzjoni 4.2).

^b Kriterji tar-rispons ematoloġiku (ir-risponsi kollha kkonfermati wara 4 ġimgħat): Rispons ematoloġiku maġġuri (MaHR) = rispons ematoloġiku komplet (CHR) + l-ebda evidenza ta' lewkimja (NEL).

CHR: WBC \leq ULN istituzzjonali, ANC \geq 1,000/mm³, plejtlits \geq 100,000/mm³, l-ebda blast jew promajeloċiti fid- demm periferali, blasts fil-mudullun \leq 5 %, $<$ 5 % majeloċiti flimkien ma' metamajeloċiti fid-demm periferali, basofili fid-demm periferali $<$ 20 %, u l-ebda involviment extramedullari.

NEL: l-istess kriterji bħal fil-każ ta' CHR iżda ANC \geq 500/mm³ u $<$ 1,000/mm³, jew plejtlits \geq 20,000/mm³ u \leq 100,000/mm³.

^c MCyR jgħaqqad flimkien responsi kemm sħaħ (0 % Ph+ metafażijiet) kif ukoll parzjali ($>$ 0%-35 %). CI = intervall ta' kunfidenza; ULN = limitu ta' fuq tal-medda normali.

F'pazjenti b'CML f'fażi aċċellerata kkurati bl-iskeda ta' dożaġġ ta' 140 mg darba kuljum, il-medjan tat-tul ta' żmien ta' MaHR u l-medjan tas-sopravivenza globali ma ntlahaqx u l-medjan tal-PFS kien ta' 25 xahar.

F'pazjenti b'CML fil-fażi tal-blast tal-majelojde kkurati bil-kors ta' 140 mg darba kuljum, il-medjan tat-tul ta' żmien tal-MaHR kien ta' 8 xhur, il-medjan tal-PFS kien ta' 4 xhur, u l-medjan tas-sopravivenza totali kien ta' 8 xhur. F'pazjenti b'CML fil-fażi tal-blast tal-limfojde kkurati bil-kors ta' 140 mg darba kuljum, il-medjan tat-tul ta' żmien tal-MaHR kien ta' 5 xhur, il-medjan tal-PFS kien ta' 5 xhur u l-medjan tas-sopravivenza totali kien ta' 11-il xahar.

F'pazjenti b'Ph+ ALL ikkurati bil-kors ta' 140 mg darba kuljum, il-medjan tat-tul ta' żmien ta' MaHR kien ta' 5 xhur, il-medjan tal-PFS kien ta' 4 xhur, u l-medjan ta' sopravivenza totali kien ta' 7 xhur.

Popolazzjoni pedjatrika

Pazjenti pedjatriki b'CML

Fost 130 pazjent b'CML fil-fażi kronika (CML-CP) ittrattati f'zewġ studji pedjatriki, prova ta' Fażi I, open-label, mhux randomizzata, li tvarja fid-doża u prova ta' Fażi II open-label, mhux randomizzata, 84 pazjent (esklussivament mill-prova ta' Fażi II) ġew iddijanostikati għall-ewwel darba b'CML-CP u 46 pazjent (17 mill-prova ta' Fażi I u 29 mill-prova ta' Fażi II) kienu reżistenti jew intolleranti għal kura preċedenti b'imatinib. Sebgha u disghin mill-130 pazjent pedjatriku b'CML-CP ġew ikkurati b'dasatinib pilloli 60 mg/m² darba kuljum (doża massima ta' 100 mg darba kuljum għal pazjenti b'BSA għolja). Il-pazjenti ġew ittratti sal-progressjoni tal-marda jew sakemm kien hemm tossiċità mhux aċċettabbli.

Il-punti ahħarija tal-effikaċja ewlenin kienu: rispons ċitogenetiku komplet (CCyR), rispons ċitogeniku maġġuri (MCyR) u rispons molekulari maġġuri (MMR). Ir-riżultati tal-effikaċja jidhru f' Tabella 15.

Tabella 15: L-effikaċja ta' dasatinib f'pazjenti pedjatriċi bi CML-CP Rispons kumulattiv maż-żmien skont perjodu ta' follow-up minimu

	3 xhur	6 xhur	12-il xahar	24 xahar
CCyR				
(95 % CI)				
Iddijanjestikati	43.1 %	66.7 %	96.1 %	96.1 %
għall-ewwel darba	(29.3, 57.8)	(52.1, 79.2)	(86.5, 99.5)	(86.5, 99.5)
(N = 51) ^a				
Qabel imatinib	45.7 %	71.7 %	78.3 %	82.6 %
(N = 46) ^b	(30.9, 61.0)	(56.5, 84.0)	(63.6, 89.1)	(68.6, 92.2)
MCyR				
(95 % CI)				
Iddijanjestikati	60.8 %	90.2 %	98.0 %	98.0 %
għall-ewwel darba	(46.1, 74.2)	(78.6, 96.7)	(89.6, 100)	(89.6, 100)
(N = 51) ^a				
Qabel imatinib	60.9 %	82.6 %	89.1 %	89.1 %
(N = 46) ^b	(45.4, 74.9)	(68.6, 92.2)	(76.4, 96.4)	(76.4, 96.4)
MMR				
(95 % CI)				
Iddijanjestikati	7.8 %	31.4 %	56.9 %	74.5 %
għall-ewwel darba	(2.2, 18.9)	(19.1, 45.9)	(42.2, 70.7)	(60.4, 85.7)
(N = 51) ^a				
Qabel imatinib	15.2 %	26.1 %	39.1 %	52.2 %
(N = 46) ^b	(6.3, 28.9)	(14.3, 41.1)	(25.1, 54.6)	(36.9, 67.1)

^a Pazjenti minn studju pedjatriku ta' Fazi II ta' dijanjożi għall-ewwel darba ta' CML-CP li rċievew il-formulazzjoni tal-pillola orali

^b Pazjenti minn studju pedjatriċi ta' Fazi I u Fazi II ta' CML-CP rezistenti jew intolleranti għal imatinib li rċievew il-formulazzjoni tal-pillola orali

Fl-istudju pedjatriku ta' Fazi I, wara minimu ta' 7 snin ta' follow-up fost is-17-il pazjent b'CML-CP rezistenti jew intolleranti għal imatinib, it-tul medjan ta' PFS kien ta' 53.6 xhur u r-rata ta' OS kienet ta' 82.4 %.

Fl-istudju pedjatriku ta' Fazi II, f'pazjenti li jirċievu l-formulazzjoni tal-pillola, ir-rata stmata ta' PFS ta' 24 xahar fost il-51 papzjent b'dijanjożi għall-ewwel darba ta' CML-CP kienet ta' 94.0 % (82.6, 98.0), u 81.7 % (61.4, 92.0) fost id-29 pazjent b'CML-CP rezistenti/intolleranti għal imatinib. Wara 24 xahar ta' follow-up, l-OS f'pazjenti ddiijanjestikati għall-ewwel darba kienet 100 %, u 96.6 % f'pazjenti rezistenti jew intolleranti għal imatinib.

Fl-istudju pedjatriku ta' Fazi II, pazjent 1 iddiijanjestikat għall-ewwel darba u 2 pazjenti rezistenti jew intolleranti għal imatinib ipprogressaw għal CML fil-fazi tal-blast.

Kien hemm 33 pazjent pedjatriku ddiijanjestikati għall-ewwel darba b'CML-CP li rċievew Dasatinib trab għal sospensjoni orali b'doża ta' 72 mg/m². Din id-doża tirrappreżenta 30 % esponiment anqas baxx meta mqabbel mad-doża rakkomandata (ara sezzjoni 5.2. tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal Dasatinib trab għal sospensjoni orali). F'dawn il-pazjenti, CCyR u MMR kienu CCyR: 87.9 % [95% CI: (71.8-96.6)] u MMR: 45.5 % [95 % CI: (28.1-63.6)] wara 12-il xahar.

Fost pazjenti pedjatriċi b'CML-CP ittrattati b'dasatinib li ġew esposti preċedentement għal imatinib, il-mutazzjonijiet identifikati fl-aħħar tat-trattament kienu: T315A, E255K u F317L. Madankollu, E255K u F317L ġew identifikati wkoll qabel it-trattament. Ma ġiet rilevata ebda mutazzjoni f'pazjenti b'CML-CP li kienet għadha kif ġiet iddijanjustikata fi tmiem il-kura.

Pazjenti pedjatriċi b'ALL

L-effikaċja ta' dasatinib f'kombinazzjoni ma' kemoterapija ġiet evalwata fi studju pivotali f'pazjenti pedjatriċi ta' aktar minn sena b'Ph+ ALL li kienet għadha kif ġiet dijanjustikata.

F'dan l-istudju ta' Fażi II multiċentriku, ikkontrollat storikament ta' dasatinib miżjud ma' kimoterapija standard, 106 pazjenti pedjatriċi b'Ph+ ALL li kienet għadha kif ġiet dijanjustikata, li minnhom 104 pazjenti kellhom Ph+ ALL ikkonfermata, irċiew dasatinib b'doża ta' kuljum ta' 60 mg/m² fuq reġimen tad-dożaġġ kontinwu sa 24 xahar, flimkien ma' kimoterapija. Tnejn u tmenin pazjent irċiew dasatinib pilloli esklussivament u 24 pazjent irċiew dasatinib trab għal sospensjoni orali tal-inqas darba, li 8 minnhom irċiew dasatinib trab għal sospensjoni orali esklussivament. Ir-reġimen ta' kimoterapija ewlieni kien l-istess bħal dak li ntuża fil-prova AIEOP-BFM ALL (protokoll ta' kimoterapija b'aktar minn agent wieħed standard kimoterapewtiku). Il-punt aħħari primarju tal-effikaċja kien ta' 3 snin sopravivenza mingħajr episodji (EFS, event-free survival), li kien 65.5% (55.5, 73.7).

Ir-rata tan-negattività tal-marda residwali minima (MRD, minimal residual disease), ivvalutata minn arrangament mill-ġdid ta' Ig/TCR kienet ta' 71.7 % sal-aħħar tal-konsolidazzjoni fil-pazjenti kollha li ġew ikkurati. Meta din ir-rata ġiet ibbażata fuq il-85 pazjent b'valutazzjonijiet evalwabbli ta' Ig/TCR, l-istima kienet ta' 89.4 %. Ir-rati ta' negattività ta' MRD fl-aħħar tal-induzzjoni u l-konsolidazzjoni kif imkejla minn ċitometrija tal-fluss kienu 66.0 % u 84.0 %, rispettivament.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetiċi ta' dasatinib ġew evalwati f'229 adult b'saħħtu u f'84 pazjent.

Assorbiment

Dasatinib huwa assorbit malajr f'pazjenti li jkunu qegħdin jiehduh mill-ħalq, b'konċentrazzjonijiet massimi bejn 0.5-3 sigħat. Wara għoti mill-ħalq, iż-żieda fl-espożizzjoni medja (AUC) hija bejn wieħed u ieħor proporzjonali għaž-żieda fid-doża f'doži minn 25 mg sa 120 mg darbtejn kuljum. Il-half-life terminali medju globali ta' dasatinib huwa bejn wieħed u ieħor 5-6 sigħat f'pazjenti.

Tagħrif minn individwi b'saħħithom mogħtija doża waħda ta' 100 mg ta' dasatinib 30 minuta wara ikla b'ammont kbir ta' xaħam indika żieda ta' 14 % fl-AUC medju ta' dasatinib. Ikla b'ammont baxx ta' xaħam 30 minuta qabel dasatinib irrizultat f'żieda ta' 21 % fl-AUC medju ta' dasatinib. L-effetti ta' l-ikel osservati ma jirrapprezentawx bidliet klinikament rilevanti fl-espożizzjoni. Il-varjabbiltà tal-esponiment ta' dasatinib hija oġhla taħt kondizzjonijiet ta' stat sajjem (47% CV) meta mqabbel ma' kondizzjonijiet ta' ikla bi ftit xaħam (39% CV) u ikla b'ħafna xaħam (32% CV).

Abbażi tal-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni tal-pazjenti, il-varjabbiltà fl-esponiment ta' dasatinib ġiet stmata li kienet prinċipalment minħabba l-varjabbiltà interokkażjonali fil-bijodisponibbiltà (44% CV) u, sa livell inqas, minħabba l-varjabbiltà interindividwali fil-bijodisponibbiltà u l-varjabbiltà interindividwali fit-tnehhija (30% u 32% CV, rispettivament). Il-varjabbiltà interokkażjonali każwali fl-esponiment mhijiex mistennija li taffettwa l-esponiment kumulattiv u l-effikaċja jew is-sigurtà.

Distribuzzjoni

Fil-pazjenti, dasatinib għandu volum ta' distribuzzjoni apparenti kbir (2,505 L), koeffiċjent ta' varjazzjoni (CV% 93%), li jissuġġerixxi li l-prodott mediċinali huwa distribwit b'mod estensiv fl-ispacejli ekstrasvaskulari. F'konċentrazzjonijiet li huma klimikament rilevanti ta' dasatinib, it-twaħħil ma' proteini tal-plażma kien bejn wieħed u ieħor 96 % fuq il-baži ta' esperimenti *in vitro*.

Bijotrasformazzjoni

Dasatinib jiġi metabolizzat b'mod estensiv fil-bniedem b'bosta enzimi involuti fil-ġenerazzjoni tal-metaboliti. F'individwi b'saħħithom mogħtija 100 mg ta' dasatinib ittikkettat b' $[^{14}\text{C}]$, dasatinib mhux mibdul irrappreżenta 29 % tar-radjuattività li kienet qeġħda tiċċirkola fil-plażma. Il-koncentrazzjoni fil-plażma u attività in vitro imkejja jindikaw li l-metaboliti ta' dasatinib m'humiex mistennija li jkollhom rwol maġġuri fil-farmakoloġija osservata tal-prodott. CYP3A4 huwa enzima maġġuri responsabbli għall-metabolizmu ta' dasatinib.

Eliminazzjoni

In-nofs haġja terminali medja ta' dasatinib hija 3 sigħat sa 5 sigħat. It-tneħħija orali apparenti medja hija 363.8 L/hr (CV% 81.3%).

Eliminazzjoni sseħħ b'mod predominanti fl-ippurgar, l-aktar bħala metaboliti. Wara doża orali waħda ta' dasatinib ittikkettat b' $[^{14}\text{C}]$, bejn wieħed u ieħor 89 % tad-doża ġiet eliminata fi żmien 10t ijiem, b'4 % u 85 % tar-radjuattività rkuprata fl-awrina u fl-ippurgar, rispettivament. Dasatinib mhux mibdul ammonta għal 0.1 % u 19 % tad-doża fl-awrina u fl-ippurgar, rispettivament, bil-bqija tad-doża bħala metaboliti.

Indeboliment epatiku u renali

L-effett ta' indeboliment tal-fwied fuq il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' dasatinib, kien evalwat fi 8 pazjenti li kellhom indeboliment moderat tal-fwied li rċiew doża ta' 50 mg, u f'5 pazjenti li kellhom indeboliment sever tal-fwied li rċiew doża ta' 20 mg, meta mqabbla ma' persuni normali b'saħħithom li rċiew doża ta' 70 mg ta' dasatinib. Il-medja tas- C_{max} u tal-AUC ta' dasatinib aġġustati għad-doża ta' 70 mg, tnaqqsu b'47 % u 8 %, rispettivament, f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied meta mqabbla ma' persuni b'funzjoni normali tal-fwied. F'pazjenti li jkollhom indeboliment sever tal-fwied, il-medja tas- C_{max} u tal-AUC aġġustata għad-doża ta' 70 mg tnaqqsu bi 43 % u 28 %, rispettivament, meta mqabbla ma' persuni b'funzjoni normali tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Dasatinib u l-metaboliti tiegħu jitneħħew minimament permezz tal-kilwa.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' dasatinib ġiet evalwata f'104 pazjenti pedjatriki b'lewkimja jew tumuri solidi (72 li rċiew il-formulazzjoni tal-pillola u 32 li rċiew Dasatinib it-trab għal sospensjoni orali).

Fi studju tal-farmakokinetika pedjatrika, l-esponiment ta' dasatinib normalizzat mid-doża (C_{avg} , C_{min} u C_{max}) jidher simili bejn 21 pazjent b'CP-CML u 16-il pazjent b'Ph+ ALL.

Il-farmakokinetika tal-formulazzjoni tal-pillola ta' dasatinib ġiet evalwata għal 72 pazjent pedjatriku b'lewkimja rikaduta jew refrattarja jew tumuri solidi b'doži orali li jvarjaw minn 60 sa 120 mg/m² darba kuljum u 50 sa 110 mg/m² tdarbtejn kuljum. Id-dejta ngabret f'zewġ studji u wriet li dasatinib ġie assorbit malajr. It- T_{max} medju ġie osservat bejn 0.5 u 6 sigħat u l- u n-nofs haġja medja varjat minn sagħtejn sa 5 sigħat fil-livelli tad-doża u fil-gruppi tal-età kollha. Il-PK ta' dasatinib uriet il-proporzjonalità tad-doża b'żieda relatata mad-doża f'esponiment osservat f'pazjenti pedjatriki. Ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti tal-PK ta' dasatinib bejn it-tfal u l-adolexxenti. Il-medji ġeometriki ta' dasatinib C_{max} , AUC (0-T), u AUC (INF) normalizzat mid-doża deheru li huma simili bejn it-tfal u l-adolexxenti bil-livelli tad-doża differenti. Simulazzjoni bbażata fuq il-mudell tal-PPK bassret li r-rakkomandazzjoni tad-dożaġġ fuq livelli tal-piż tal-ġisem deskritta għall-pillola, f'sezzjoni 4.2, hija mistennija li tipprovdi esponiment simili għad-doża tal-pillola ta' 60 mg/m². Din id-dejta għandha tiġi kkunsidrata jekk il-pazjenti ser jaqilbu minn pilloli għal Dasatinib it-trab għal sospensjoni orali jew vice versa.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Il-profil tas-sigurtà mhux kliniku ta' dasatinib ġie vvalutat f'sensiela ta' studji *in vitro* u *in vivo* fi ġrieden, firien, xadini, u fniek.

It-tossicitajiet primarji seħħew fis-sistemi gastrointestinali, ematopojetici, u tal-limfojde. It-tossicità gastrointestinali kienet ta' limitazzjoni għad-doża fil-firien u fix-xadini, minħabba li l-intestini kienu

organu konsistentament fil-mira. Fil-firien, tnaqqis minimu għal hafif f'parametri eritrociti kien akkompanjat b'bidliet fil-mudullun; tibdil simili seħħ f'xadini f'incidenza iktar baxxa. It-tossicità tal-limfojde fil-firien kienet tikkonsisti minn tnaqqis tal-limfojde tal-lymph nodes, tal-milsa, u tat-timu, u tnaqqis fil-piżijiet ta' l-organi tal-limfojde. Tibdil fis-sistemi gastrointestinali, ematopojetici, u tal-limfojde kienu riversibbli wara l-waqfien tat-trattament.

Tibdil renali fix-xadini ttrattati sa 9 xhur kien limitat għal zieda fil-mineralizzazzjoni tal-kliewi fl-isfond. Emorragija fil-ġilda giet osservata fi studju orali, ta' doża waħda, akut f'xadini, iżda din ma gietx osservata fi studji b'doża ripetuta fix-xadini jew fil-firien. Fil-firien, dasatinib inibixxa l-aggregazzjoni tal-platelets *in vitro* u tawwal il-ħin tal-fsada ta' l-epiderme *in vivo*, iżda ma wassalx għal emorragija spontanja.

L-attività *in vitro* ta' dasatinib f'analizi hERG u Purkinje fiber issuġġeriet potenzjal għal titwil tar-ripolarizzazzjoni ventrikulari kardijaka (intervall QT). Madankollu, fi studju ta' doża waħda *in vivo* f'xadini telemetrati f'sensihom, ma kien hemm ebda bidla fl-intervall QT jew fil-forom ta' mewġ ta' l-ECG.

Dasatinib ma kienx mutageniku f'analizi ta' ċelloli batterjali *in vitro* (Ames test) u ma kienx ġenotossiku fi studju mikronukleju fuq il-firien *in vivo*. Dasatinib kien klastogeniku *in vitro* għal diviżjoni ta' ċelloli ovarji tal-Ovarju tal-Ħamster Ćiniż (CHO).

Dasatinib ma affettwax il-fertilità ta' l-irġiel jew tan-nisa fi studju konvenzjonali dwar il-fertilità tal-firien u dwar l-iżvilupp embrijoniku bikri, iżda wassal għal embrijoletalità f'livelli ta' doži li joqorbu għall-espożizzjonijiet kliniċi umani. Fi studji dwar l-iżvilupp embrijofetali, dasatinib, bl-istess mod, wassal għal embrijoletalità bi tnaqqis fid-daqs tal-boton fil-firien, kif ukoll għal tibdil skeletrali tal-fetu kemm fil-firien kif ukoll fil-fniek. Dawn l-effetti seħħew f'doži li ma pproduċewx tossicità fl-omm u dan jindika li dasatinib huwa tossikant selettiv għas-sistema riproduttiva mill-impjantazzjoni sa tmiem l-organogenezi.

Fil-ġrieden, dasatinib wassal għal immunosuppressjoni, li kienet relatata mad-doża u giet ikkontrollata b'mod effettiv bi tnaqqis tad-doża u/jew tibdil fl-iskeda tad-dożaġġ. Dasatinib kellu potenzjal fototossiku f'analizi ta' neutral red uptake phototoxicity *in vitro* f'fibroblasti tal-ġrieden. Dasatinib kien ikkunsidrat li mhuwiex fototossiku *in vivo* wara l-għoti ta' darba lil ġrieden nisa bla xagħar f'espożizzjonijiet sa 3 darbiet daww tal-espożizzjoni umana wara l-għoti tad-doża terapewtika rakkomandata (ibbażata fuq l-AUC).

Fi studju ta' sentejn dwar il-karċinogeniċità, ingħataw doži orali ta' 0.3, 1 u 3 mg/kg/kuljum ta' dasatinib lil firien. L-ogħla doża wasslet għal livell ta' espożizzjoni fil-plażma (AUC) li ġeneralment hija ekwivalenti għal espożizzjoni fil-bniedem fil-medda rakkomandata ta' doži inizjali ta' bejn 100 mg sa 140 mg kuljum. Ġiet innotata zieda statistikament sinifikanti fl-incidenza kkombinata ta' karċinomi ta' ċelluli skwamużi u papillomi fl-utru u fl-għonq tal-utru meta ngħataw doži għoljin lin-nisa u ta' adenoma tal-prostata meta ngħataw doži baxxi lill-irġiel. Ir-rilevanza ta' dawn ir-riżultati mill-istudju tal-karċinogeniċità fil-firien għall-bniedem mhijiex magħrufa.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Lactose monohydrate

Hydroxypropyl cellulose

Cellulose, microcrystalline

Methacrylic acid – methacrylate copolymer (1:2)

Talc

Croscarmellose sodium

Magnesium stearate

Kisi b'rita
Hypromellose (E464)
Titanium dioxide (E171)
Medium chain triglycerides

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

12-il xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Dasatinib Accordpharma 20 mg, 50 mg u 70 mg pilloli miksija b'rita

Folji tal-Alu/Alu (folji indikati bil-ġranet jew folji perforati ta' doża waħda).

Kartuna li fiha 56 jew 60 pillola miksija b'rita f'folji perforati.

Kartuna li fiha 56 x 1 jew 60 x 1 pillola miksija b'rita f'folji ta' doża waħda perforati.

Dasatinib Accordpharma 80 mg, 100 mg u 140 mg pilloli miksija b'rita

Folji tal-Alu/Alu (folji perforati ta' doża waħda).

Kartuna li fiha 30 jew 56 pillola miksija b'rita f'folji perforati.

Kartuna li fiha 30 x 1 jew 56 x 1 pillola miksija b'rita f'folji ta' doża waħda perforati.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

L-użu tal-ingwanti tal-latex jew tan-nitril għal rimi xieraq meta jiġu mmaniġġjati pilloli li jitfarrku jew jinqasmu b'mod aċċidentali huwa rrakkomandat, sabiex jitnaqqas kemm jista' jkun ir-riskju ta' espożizzjoni fuq il-ġilda.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6 a Planta,
08039 Barçellona,
Spanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Dasatinib Accordpharma 20 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/21/1541/001

EU/1/21/1541/002

EU/1/21/1541/003

EU/1/21/1541/004

Dasatinib Accordpharma 50 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/21/1541/005

EU/1/21/1541/006

EU/1/21/1541/007

EU/1/21/1541/008

Dasatinib Accordpharma 70 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/21/1541/009

EU/1/21/1541/010

EU/1/21/1541/011

EU/1/21/1541/012

Dasatinib Accordpharma 80 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/21/1541/013

EU/1/21/1541/014

EU/1/21/1541/015

EU/1/21/1541/016

Dasatinib Accordpharma 100 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/21/1541/017

EU/1/21/1541/018

EU/1/21/1541/019

EU/1/21/1541/020

Dasatinib Accordpharma 140 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/21/1541/021

EU/1/21/1541/022

EU/1/21/1541/023

EU/1/21/1541/024

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 24 ta' Marzu 2022

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott medycinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL- LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Pharmascience International Limited

1st Floor Iacovides Tower, 81-83 Griva Digeni Avenue
Nicosia, 1090
Ċipru

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL- PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

▪ **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati *PSURs* għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal- mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL- UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

▪ **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-uq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNEX III
TIKKETTER U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KARTUNA TA' BARRA GHALL-PAKKETT TAL-FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dasatinib Accordpharma 20 mg pilloli miksijin b'rita

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 20 mg ta' dasatinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPPJENTI

Sustanzi mhux attivi: fih lactose monohydrate. Ara l-fuljett ta' taghrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

56 pillola miksijin b'rita
60 pillola miksijin b'rita
56 x 1 pillola miksijin b'rita
60 x 1 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6 a Planta,
08039 Barçellona,
Spanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1541/001
EU/1/21/1541/002
EU/1/21/1541/003
EU/1/21/1541/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Dasatinib Accordpharma 20 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
IL-FOLJI**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Dasatinib Accordpharma 20 mg pilloli
dasatinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
IL-KARTUNA TA' BARRA GHALL-PAKKETT TAL-FOLJI**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dasatinib Accordpharma 50 mg pilloli miksija b'rita

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 50 mg dasatinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sustanzi mhux attivi: fih lactose monohydrate. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

56 pillola miksijin b'rita
60 pillola miksijin b'rita
56 x 1 pillola miksijin b'rita
60 x 1 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM
FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI
MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK
HEMM BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6 a Planta,
08039 Barçellona,
Spanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1541/005
EU/1/21/1541/006
EU/1/21/1541/007
EU/1/21/1541/008

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Dasatinib Accordpharma 50 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
IL-FOLJI**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Dasatinib Accordpharma 50 mg pilloli
dasatinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KARTUNA TA' BARRA GHALL-PAKKETT TAL-FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dasatinib Accordpharma 70 mg pilloli miksija b'rita
dasatinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 70 mg dasatinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sustanzi mhux attivi: fih lactose monohydrate. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

56 pillola miksijin b'rita
60 pillola miksijin b'rita
56 x 1 pillola miksijin b'rita
60 x 1 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6 a Planta,
08039 Barçellona,
Spanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1541/009
EU/1/21/1541/010
EU/1/21/1541/011
EU/1/21/1541/012

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Dasatinib Accordpharma 70 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
IL-FOLJI**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Dasatinib Accordpharma 70 mg pilloli
dasatinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KARTUNA TA' BARRA GHALL-PAKKETT TAL-FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dasatinib Accordpharma 80 mg pilloli miksija b'rita
dasatinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 80 mg dasatinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sustanzi mhux attivi: fih lactose monohydrate. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksijin b'rita
56 pillola miksijin b'rita
30 x 1 pillola miksijin b'rita
56 x 1 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6 a Planta,
08039 Barçellona,
Spanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1541/013
EU/1/21/1541/014
EU/1/21/1541/015
EU/1/21/1541/016

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Dasatinib Accordpharma 80 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
IL-FOLJI**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Dasatinib Accordpharma 80 mg mg pilloli
dasatinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KARTUNA TA' BARRA GHALL-PAKKETT TAL-FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dasatinib Accordpharma 100 mg pilloli miksija b'rita
dasatinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg dasatinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sustanzi mhux attivi: fih lactose monohydrate. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksijin b'rita
56 pillola miksijin b'rita
30 x 1 pillola miksijin b'rita
56 x 1 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6 a Planta,
08039 Barçellona,
Spanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1541/017
EU/1/21/1541/018
EU/1/21/1541/019
EU/1/21/1541/020

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Dasatinib Accordpharma 100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
IL-FOLJI**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Dasatinib Accordpharma 100 mg pilloli
dasatinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KARTUNA TA' BARRA GHALL-PAKKETT TAL-FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dasatinib Accordpharma 140 mg pilloli miksija b'rita
dasatinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 140 mg dasatinib..

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sustanzi mhux attivi: fih lactose monohydrate. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksijin b'rita
56 pillola miksijin b'rita
30 x 1 pillola miksijin b'rita
56 x 1 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL.

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6 a Planta,
08039 Barçellona,
Spanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1541/021
EU/1/21/1541/022
EU/1/21/1541/023
EU/1/21/1541/024

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Dasatinib Accordpharma 140 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
IL-FOLJI**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Dasatinib Accordpharma 140 mg pilloli
dasatinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Dasatinib Accordpharma 20 mg pilloli miksija b'rita
Dasatinib Accordpharma 50 mg pilloli miksija b'rita
Dasatinib Accordpharma 70 mg pilloli miksija b'rita
Dasatinib Accordpharma 80 mg pilloli miksija b'rita
Dasatinib Accordpharma 100 mg pilloli miksija b'rita
Dasatinib Accordpharma 140 mg pilloli miksija b'rita
dasatinib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Dasatinib Accordpharma u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Dasatinib Accordpharma
3. Kif għandek tiehu Dasatinib Accordpharma
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Dasatinib Accordpharma
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Dasatinib Accordpharma u għalxiex jintuza

Dasatinib Accordpharma fih is-sustanza attiva dasatinib. Din il-medicina tintuza biex tikkura l-lewkimja kronika tal- majelojd (CML) fl-adulti, fl-adolessenti u fit-tfal ta' mill-inqas sena. Lewkimja hija kanċer taċ-ċelloli l-bojod tad-demem. Dawn iċ-ċelloli l-bojod normalment jgħinu lill-ġisem jiggieled kontra infezzjoni. F'nies b'CML, ċelloli bojod li jissejġu granuloċiti jibdedw jikbru mingħajr kontroll. Dasatinib Accordpharma jinibixxi t-tkabbir ta' dawn iċ-ċelloli tal-lewkimja.

Dasatinib Accordpharma jintuza wkoll biex jikkura l-lewkimja limfoblastika akuta (ALL) b'Philadelphia chromosome positive (Ph+) fl-adulti, adolexxenti u tfal ta' mill-inqas età ta' sena, u b'lymphoid blast CML f'adulti li ma jkunux qegħdin jibbenefikaw minn terapiji precedenti. F'nies b'ALL, ċelloli bojod imsejġhin limfoċiti jimmultiplikaw malajr wisq u jgħixu għal żmien twil wisq. Dasatinib Accordpharma jinibixxi t-tkabbir ta' dawn iċ-ċelloli tal-lewkimja.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jaħdem Dasatinib Accordpharma jew għaliex din il-medicina giet preskritta lilek, staqsi lit-tabib tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Dasatinib Accordpharma

Tihux Dasatinib Accordpharma

- jekk inti **allergiku/a** għal dasatinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżzla fis-sezzjoni 6).

Jekk tista' tkun allergiku/a, staqsi lit-tabib tiegħek għall-parir.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tuza Dasatinib Accordpharma

- jekk qed tiehu **mediċini biex traqqaq id-demm** jew biex timpedixxi emboli (ara “Mediċini oħra u Dasatinib Accordpharma”)
- jekk tbatu minn problema tal-fwied jew tal-qalb, jew jekk kellek wahda
- jekk tibda **thoss diffikultà biex tiehu nifs, uġiġh fis-sider, jew sogħla** meta tiehu Dasatinib Accordpharma: dan jista’ jkun sinjal ta’ akkumulazzjoni ta’ fluwidu fil-pulmun jew fis-sider (li jista’ jkun aktar komuni f’pazjenti ta’ 65 sena u aktar), jew minhabba tibdil fil-vini/arterji tad-demmi li jissupplixxu l-pulmuni
- jekk qatt kellek jew jekk issa jista’ jkun li għandek l-infezzjoni tal-epatite B. Dan minhabba li Dasatinib Accordpharma jista’ jwassal sabiex epatite B jerga’ jiġi attiv, u f’xi każijiet dan jista’ jkun fatali. Il-pazjenti ser jiġu ċekkjati bir-reqqa mit-tabib tagħhom għal sinjali ta’ din l-infezzjoni qabel ma tibda l-kura.
- jekk tesperjenza tbenġil, fsada, deni, għeja u konfużjoni meta tiehu Dasatinib Accordpharma, ikkuntattja lit-tabib tiegħek. Dan jista’ jkun sinjal ta’ ħsara fil-vini/arterji tad-demmi magħruf bħala mikroanġjopatija trombotika (TMA).

It-tabib tiegħek jimmonitorja regolarment il-kundizzjoni tiegħek sabiex jara jekk Dasatinib Accordpharma hux qed ikollu l-effett mixtieq. Waqt li tkun qed tiehu Dasatinib Accordpharma, isirulek testijiet tad-demmi b’mod regolari.

Tfal u adoloxxenti

Tagħtix din il-mediċina il tfal iżgħar minn sena. Hemm esperjenza limitata fuq l-użu ta’ Dasatinib Accordpharma f’dan il-grupp t’età. It-tkabbir u l-iżvilupp tal-għadam ser jiġi mmonitorjat mill-qrib fi tfal li jkunu qed jieħdu Dasatinib Accordpharma.

Mediċini oħra u Dasatinib Accordpharma

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista’ tiehu xi mediċina oħra.

Prinċipalment, Dasatinib Accordpharma jiġi mmanigġat mill-fwied. Ċerti mediċini jistgħu jinterferixxu mal-effett ta’ Dasatinib Accordpharma meta jittieħdu flimkien.

Dawn il-mediċini m’għandhomx jintużaw ma’ Dasatinib Accordpharma:

- ketoconazole, itraconazole - dawn huma **mediċini antifungali**
- erythromycin, clarithromycin, telithromycin - dawn huma **antibijotiċi**
- ritonavir - din hija **mediċina antivirali**
- phenytoin, carbamazepine, phenobarbital - dawn huma trattamenti kontra l- **epilessija**
- rifampicin - dan huwa trattament għat- **tuberkolożi**
- famotidine, omeprazole - dawn huma mediċini li **jimblukkaw l-aċidi ta’ l-istonku**
- St. John’s wort - preparazzjoni li ġejja mill-ħxejjex li tinkiseb mingħajr riċetta, li tintuża għall-kura tad-dipressjoni u kundizzjonijiet oħrajn (magħrufa wkoll bħala *Hypericum perforatum*)

Tihux mediċini li jinnewtralizzaw l-aċidi fl-istonku (**antaċidi** bħal aluminium hydroxide jew magnesium hydroxide) fis-**sagħtejn ta’ qabel jew sagħtejn wara t-tehid ta’ Dasatinib Accordpharma**.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu **mediċini li jraqqu d-demmi** jew li jimpedixxu emboli.

Dasatinib Accordpharma ma’ ikel u xorb

Tihux Dasatinib Accordpharma mal-grejpfrut jew mal-meraq tal-grejpfrut.

Tqala u treddiġh

Jekk inti tqala jew taħseb li tista’ tkun tqala, **għid lit-tabib tiegħek minnufih. Dasatinib Accordpharma m’għandux jintuża waqt tqala** sakemm dan ma jkunx assolutament meħtieġ. It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek ir-riskju potenzjali li tiehu Dasatinib Accordpharma matul it-tqala. Kemm l-irġiel kif ukoll in-nisa li jkunu qegħdin jieħdu Dasatinib Accordpharma jingħataw il-parir li jużaw kontraċezzjoni effettiva matul it-trattament.

Jekk qed tredra', għid lit-tabib tiegħek. Għandek twaqqaf it-treddiġ jekk tkun qed tiehu Dasatinib Accordpharma.

Sewqan u thaddim ta' magni

Oqgħod attent/a meta tkun qed issuq jew thaddem magni fil-każ li tesperjenza effetti sekondarji bħalma huma sturdament u vista m'ajpra.

Dasatinib Accordpharma fih lactose

Jekk it-tabib ikun qallek li għandek intolleranza għal xi zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Dasatinib Accordpharma fih isopropyl alcohol

Din il-medicina fiha isopropyl alcohol, bħala residwu tal-proċess tal-manifattura.

3. Kif għandek tiehu Dasatinib Accordpharma

Dasatinib Accordpharma jiġi preskritt lilek biss minn tabib b'esperjenza fil-medicini biex jikkura l-lewkimja. Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju. Dasatinib Accordpharma huwa preskritt għall-adulti u għat-tfal ta' tal-inqas età ta' sena.

Id-doża tal-bidu rakkomandata għal pazjenti adulti b'CML ta' fażi kronika hija 100 mg darba kuljum.

Id-doża tal-bidu rakkomandata għal pazjenti adulti b'CML aċċellerata jew ta' blast crisis jew Ph+ ALL hija ta' 140 mg darba kuljum.

Id-dożaġġ għal tfal b'CML fil-fażi kronika jew Ph+ ALL huwa bbażat abbażi tal-piż tal-ġisem.

Dasatinib Accordpharma jingħata mill-ħalq darba kuljum fil-forma ta' jew Dasatinib Accordpharma pilloli jew Dasatinib trab għal sospensjoni orali. Dasatinib Accordpharma pilloli mhumiex rakkomandati għal pazjenti li jiżnu inqas minn 10 kg. It-trab għal sospensjoni orali għandu jintuża għal pazjenti li jiżnu inqas inn 10 kg u l-pazjenti li ma jistgħux jibilgħu l-pilloli. Tista' sseħħ bidla fid-doża meta teqleb bejn il-formulazzjonijiet (jiġifieri, pilloli u trab għal sospensjoni orali), għalhekk m'għandekx teqleb minn waħda għall-oħra.

It-tabib tiegħek ser jiddeċiedi l-formulazzjoni u d-doża korretta skont il-piż tiegħek, kwalunkwe effett sekondarju u r-rispons għall-kura. Id-doża tal-bidu ta' Dasatinib Accordpharma għat-tfal tiġi kkalkulata skont il-piż tal-ġisem kif muri hawn taħt:

Piż tal-Ġisem (kg)^a	Doża ta' Kuljum (mg)
10 sa inqas minn 20 kg	40 mg
20 sa inqas minn 30 kg	60 mg
30 sa inqas minn 45 kg	70 mg
tal-inqas 45 kg	100 mg

^a Il-pillola mhijiex rakkomandata għal pazjenti li jiżnu inqas minn 10 kg; it-trab għal sospensjoni orali għandu jintuża għal dawn il-pazjenti.

M'hemm l-ebda rakkomandazzjoni ta' doża għal Dasatinib Accordpharma bi tfal taħt sena.

Skont il-mod kif int tirrispondi għat-trattament, it-tabib jista' jissuġġerixxi doża ikbar jew iżgħar, jew jista' jwaqqaf it-trattament għal ftit taż-żmien. Għal doži ikbar jew iżgħar, jista' jkollok tiehu kombinazzjonijiet ta' pilloli ta' qawwiet differenti.

Kif għandek tiehu Dasatinib Accordpharma

Hu l-pilloli tieghek fl-istess hin kuljum. Ibla' l-pilloli shaħ. **Tfarrakhomx, taqsamhomx jew tomghodhom.** Tihux pilloli li jjinfixxu. Ma tistax tkun ċert li ser tirċievi d-doża korretta jekk tfarrak, taqsam, tomghod jew tifrex il-pilloli. Dasatinib Accordpharma pilloli jistgħu jittieħdu mal-ikel jew mingħajr l-ikel.

Struzzjonijiet speċjali dwar l-immaniġġar ta' Dasatinib Accordpharma

Mhuwiex probabbli li l-pilloli Dasatinib Accordpharma jinkisru. Izda jekk jinkisru, persuni li m'humiex il-pazjent għandhom jużaw ingwanti meta jmissu Dasatinib Accordpharma.

Kemm iddum tieħu Dasatinib Accordpharma

Ħu Dasatinib Accordpharma kuljum sakemm it-tabib jgħidlek biex tieqaf. Kun żgur li tieħu Dasatinib Accordpharma għat-tul taż-żmien li hemm miktub fir-riċetta.

Jekk tieħu Dasatinib Accordpharma aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment hađt wisq pilloli, kellem lit-tabib tieghek **minnufih**. Jista' jkollok bżonn attenzjoni medika.

Jekk tinsa tieħu Dasatinib Accordpharma

M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tieħu. Ħu d-doża skedata li jmiss fil-hin li jkun imissek toħodha.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

- **Dawn li ġejjin jistgħu jkunu lkoll sinjali ta' effetti sekondarji serji:**
- jekk għandek uġiħ f' sidrek, diffikultà biex tieħu nifs, sogħla u hass ħażin
- jekk johroġlok **xi demm jew tesperjenza xi tbenġil** mingħajr ma tkun korrejt
- jekk issib demm fir-rimettar, fl-ippurgar jew fl-awrina tieghek, jew jekk ikollok ippurgar iswed
- jekk ikollok **sinjal ta' infezzjoni** bħal deni, kessa qawwija
- jekk ikollok deni, uġiħ fil-ħalq jew fil-grizmejn, infafet jew tqaxxir tal-ġilda u/jew tal-membrani mukuži

Ikkuntattja lit-tabib tieghek minnufih jekk tara xi sintomu minn dawn ta' hawn fuq.

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- **Infezzjonijiet** (inkluż batterjali, virali u fungali)
- **Qalb u pulmun:** qtugħ ta' nifs
- **Problemi diġestivi:** dijarea, thossok jew tkun ma tiflaħx (dardir, rimettar)
- **Ġilda, xagħar, għajnejn, ġenerali:** raxx tal-ġilda, deni, nefha madwar il-wiċċ, l-idejn u s-saqajn, uġiħ ta' ras, thossok għajjen jew debboli, fsada
- **Uġiħ:** uġiħ fil-muskoli (waqt jew wara li twaqqaf il-kura), uġiħ fiż-żaqq (addominali)
- **It-testijiet jistgħu juru:** għadd baxx ta' platelets tad-demm, għadd baxx ta' ċelloli bojod tad-demm (newtopenja), anemija, fluwidu madwar il-pulmun

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- **Infezzjonijiet:** pnawmonja, infezzjoni bil-virus herpes (inkluż citomegalovirus - CMV), infezzjoni fl-apparat tal-parti ta' fuq tas-sistema respiratorja, infezzjoni serja tad-demm jew tat-tessuti (inkluż każijiet mhux komuni ta' riżultat fatali)
- **Qalb u pulmun:** palpitazzjonijiet, taħbit tal-qalb irregolari, insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, muskolu tal-qalb dgħajjef, pressjoni tad-demm għolja, žieda fil-pressjoni tad-demm fil-pulmun, sogħla

- **Problemi diġestivi:** disturbi fl-aptit, disturbi fit-toghma, żaqq (addome) minfuha jew bil-gass, infjammazzjoni tal-kolon, stitikezza, hruq ta' stonku, ulċeri fil-ħalq, żieda fil-piż, tnaqqis fil-piż, gastrite
- **Gilda, xagħar, għajnejn, ġenerali:** tingiż tal-ġilda, ħakk, ġilda xotta, akne, infjammazzjoni tal-ġilda, hsejjes persistenti fil-widnejn, telf ta' xagħar, għaraq eċċessiv, disturb fil-vista (inkluż vista mċajpra u vista ddisturbata), għajnejn xotti, tbengil, dipressjoni, nuqqas ta' rqaq, fwawar, sturdament, kontużjoni (tbengil), anoreksja, nġhas, edema ġeneralizzata
- **Uġigh:** uġigh fil-ġogi, dgħufija muskolari, uġigh fis-sider, uġigh madwar is-saqajn u l-idejn, kesħa, ebusija fil-muskoli u fil-ġogi, spażmu fil-muskoli
- **It-testijiet jistgħu juru:** fluwidu madwar il-qalb, fluwidu fil-pulmun, aritmja, newtropsenja bid-deni, fsada gastrointestinali, livelli għoljin ta' aċidu uriku fid-demm

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- **Qalb u pulmun:** attakk tal-qalb (inkluż riżultat fatali), infjammazzjoni tar-rita (borża fibruża) madwar il-qalb, taħbit irregolari tal-qalb, uġigh fis-sider minħabba nuqqas ta' provvista tad-demmm fil-qalb (anġina), pressjoni tad-demmm baxxa, tidjiq tal-passaġġ tal-arja li jista' jikkawża diffikultajiet fit-teħid tan-nifs, azzma, żieda fil-pressjoni tad-demmm fl-arterji (kanali tad-demmm tal-pulmun)
- **Problemi fid-diġestjoni:** infjammazzjoni tal-frixa, ulċera peptika, infjammazzjoni tal-passaġġ tal-ikel, żaqq (addome) minfuha, tiċrit tal-ġilda tal-kanal anali, diffikultà biex tibra', infjammazzjoni tal-bużżieqa tal-marrara, imblukkar tal-passaġġi biljari, rifluss gastroesofagali (kundizzjoni fejn l-aċidu u kontenut iehor tal-istonku jerggħu jitilgħu fil-gerżuma)
- **Gilda, xagħar, għajn, ġenerali:** reazzjoni allergika inkluż infafet sensitivi, ħomor fuq il-ġilda (eritema nodosum), ansjetà, konfużjoni, tibdil fil-burdata, aptit sesswali mnaqqas, ħass ħażin, roġħda, infjammazzjoni tal-għajnejn li tikkawża ħmura jew uġigh, marda tal-ġilda kkaratterizzata minn tbajja' sensitivi, ħomor, definiti sewwa b'feġġa f'daqqa ta' deni u għadd miżjud ta' ċelloli tad-demmm bojod (dermatozi newtrofilika), telf tas-smiġħ, sensitività għad-dawl, disturb fil-vista, żieda fid-dmugħ, disturb fil-kulur tal-ġilda, infjammazzjoni tat-tessut grass taħt il-ġilda, ulċeri tal-ġilda, infafet fuq il-ġilda, disturb fid-dwiefer, disturb fix-xagħar, disturb fl-idejn u fis-saqajn, kollass renali, frekwenza tal-awrina, tkabbir tas-sider fl-irġiel, disturb mestrwali, dgħjufija ġenerali u skumdità, funzjoni baxxa tat-tirojde, telf tal-bilanċ waqt il-mixi, osteonekrozi (marda ta' fluss tad-demmm imnaqqas lejn l-għadam, li tista' tikkawża telf tal-għadam u mewt tal-għadam), artrite, nefħa fil-ġilda fi kwalunkwe post fil-ġisem
- **Uġigh:** infjammazzjoni tal-vina li tista' tikkawża ħmura, sensitività u nefħa, infjammazzjoni tat-tendini
- **Mohħ:** telf tal-memorja
- **It-testijiet jistgħu juru:** riżultati ta' testijiet tad-demmm mhux normali u possibbilment funzjoni indebolita tal-kliewi kkawżata mill-prodotti eliminati tat-tumur li jkun qiegħed imut (sindromu ta' liżi tat-tumur), livelli baxxi ta' albumina fid-demmm, livelli baxxi ta' limfoċiti (tip ta' ċelloli bojod tad-demmm) fid-demmm, livell għoli ta' kolesterol fid-demmm, nodi limfatiċi minfuħin, fsada fil-mohħ, irregolarità tal-attività elettrika tal-qalb, qalb minfuħa, infjammazzjoni tal-fwied, proteina fl-awrina, fosfokinazi tal-kreatina miżjuda (enzima li tinstab prinċipalment fil-qalb, fil-mohħ u fil-muskoli skeletali), żieda fit-troponin (enzima li tinstab prinċipalment fil-qalb u fil-muskoli skeletali), żieda fil-gamma-glutamyltransferase (enzima li tinstab prinċipalment fil-fwied), fluwidu li jidher bħall-ħalib mal-pulmun (chylorax).

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000)

- **Qalb u pulmun:** tkabbir tal-ventrikula tal-lemin fil-qalb, infjammazzjoni tal-muskolu tal-qalb, ġbir ta' kundizzjonijiet li jirriżultaw minn imblokk tal-provvista tad-demmm għall-muskolu tal-qalb (sindromu koronarju akut), waqfien tal-qalb (waqfien tal-fluss tad-demmm mill-qalb), mard tal-arterji koronarji (tal-qalb), infjammazzjoni tat-tessut li jiksi l-qalb u l-pulmun, emboli, emboli fil-pulmun
- **Problemi fid-diġestjoni:** telf ta' nutrijenti vitali bħal proteina mill-passaġġ diġestiv tiegħek, sadd fl-imsaren, fistla anali (ftuħ anormali mill-anus għall-ġilda ta' madwar l-anus), indeboliment tal-funzjoni tal-kliewi, dijabete

- **Ġilda, xaghar, għajn, ġenerali:** konvulżjoni, infjammazzjoni tan-nerv ottiku li jista' jikkawża telf komplet jew parzjali tal-vista, tbajja' blu-vjola tal-ġilda, funzjoni abnormalment għolja tat-tirojde, infjammazzjoni tal-glandola tat-tirojde, atassja (kundizzjoni assoċjata ma' nuqqas ta' koordinazzjoni muskolari), diffikultà fil-mixi, korriment, infjammazzjoni tal-vini fil-ġilda, fibrozi tal-ġilda
- **Mohh:** puplesija, episodju temporanju ta' disfunzjoni newroloġika kkawżata minn telf ta' fluss tad-dem, paralizi tan-nervituri tal-wiċċ, dimenzja
- **Sistema immuni:** reazzjoni allergika severa
- **Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi:** fużjoni mdewma tat-truf fit-tond li jiffurmaw il-ġogi (epifizijiet); tkabbir aktar bil-mod jew imdewwem

Effetti sekondarji oħra li kienu rrapportati bi frekwenza mhix magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli):

- Infjammazzjoni tal-pulmun
- Ħruġ ta' demm fl-istonku jew fl-imsaren li jista' jikkawża l-mewt
- Rikorrenza (riattivazzjoni) tal-infezzjoni tal-epatite B meta kellek l-epatite B fil-passat (infezzjoni fil-fwied)
- Reazzjoni bid-deni, infafet fuq il-ġilda, u ulċerazzjoni tal-membrani mukużi
- Mard tal-kliwi b' sintomi li jinkludu edima u riżultati ta' testijiet tal-laboratorju anormali bħal proteina fl-awrina u livell baxx ta' proteina fid-dem
- Ħsara fil-vini/arterji tad-dem magħrufa bħala mikroangjopatija trombotika (TMA), inkluż tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli ħomor tad-dem, tnaqqis fil-plejtlits, u formazzjoni ta' emboli

It-tabib tiegħek jeżaminak għal xi whud minn dawn l-effetti matul it-trattament tiegħek.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Dasatinib Accordpharma

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja jew il-kartuna wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra X'fih Dasatinib Accordpharma

- Is-sustanza attiva hi dasatinib. Kull pillola miksija b'rita fiha 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg jew 140 mg ta' dasatinib (bħala monoidrat).
- Is-sustanzi l-oħra huma:
 - *Qalba tal-pillola:* lactose monohydrate (ara sezzjoni 2 "Dasatinib Accordpharma fih lactose"); hydroxypropyl cellulose; cellulose, microcrystalline; methacrylic acid – methacrylate copolymer (1:2); talc; croscarmellose sodium;; magnesium stearate
 - *Kisja b'rita:* hypromellose; (E464); titanium dioxide (E171); trigliceridi b'katina medja

Kif jidher Dasatinib Accordpharma u l-kontenut tal-pakkett

Dasatinib Accordpharma 20 mg: il-pillola miksija b'rita tvarja minn bajda għal offwajt, , tonda b'dijametru ta' 5.6 mm, pilloli miksijin b'"DAS" imnaqqxa fuq naħa u "20" fuq in-naħa l-oħra.

Dasatinib Accordpharma 50 mg: il-pillola miksija b'rita tvarja minn bajda għal offwajt, , ovali, 5.7 x 10.6 mm, pilloli miksijin b'"DASBMS" imnaqqxa fuq naħa u "50" fuq in-naħa l-oħra.

Dasatinib Accordpharma 70 mg: il-pillola miksija b'rita tvarja minn bajda għal offwajt, , tonda, b'dijametru ta' 8.7 mm, pilloli miksijin b'"DAS" imnaqqxa fuq naħa u "70" fuq in-naħa l-oħra.

Dasatinib Accordpharma 80 mg: il-pillola miksija b'rita tvarja minn bajda għal offwajt, , b'forma triangolari, 9.9 x 10.2 mm, pilloli miksijin b'"DAS" imnaqqxa fuq naħa waħda u "80" fuq in-naħa l-oħra.

Dasatinib Accordpharma 100 mg: il-pillola miksija b'rita tvarja minn bajda għal offwajt, , ovali, 7.1 x 14.5 mm, pilloli miksijin b'"DAS" imnaqqxa fuq naħa waħda u "100" fuq in-naħa l-oħra.

Dasatinib Accordpharma 140 mg: il-pillola miksija b'rita tvarja minn bajda għal offwajt, , tonda, b'dijametru ta' 11 mm, pilloli miksijin b'"DAS" imnaqqxa fuq naħa waħda u "140" fuq in-naħa l-oħra.

Dasatinib Accordpharma 20 mg, 50 mg jew 70 mg pilloli miksija b'rita huma disponibbli f'kaxxa tal-kartun li jkun fiha 56 jew 60 pillola miksijin b'rita, u f'kaxxa tal-kartun li fihom 56 x 1 jew 60 x 1 pillola miksija b'rita f'folji perforati b'doża waħda.

Dasatinib Accordpharma 80 mg, 100 mg jew 140 mg pilloli miksija b'rita huma disponibbli f'kaxxi tal-kartun li fihom 30 jew 56 pillola miksija b'rita, u f'kaxxa tal-kartun li jkun fiha 30 x 1 jew 56 x 1 pillola miksija b'rita f'folji perforati b'doża waħda.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6 a Planta,
08039 Barçellona,
Spanja

Manifattur

Pharmascience International Limited
1st Floor Iacovides Tower, 81-83 Griva Digeni Avenue
Nicosia, 1090
Ċipru

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.