

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Eccipjent b'effett maghruf
Kull pillola miksija b'rita fiha 135.0 mg ta' lactose (bhala monoidrat).

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

Eccipjent b'effett maghruf
Kull pillola miksija b'rita fiha 189 mg ta' lactose (bhala monoidrat). Ghal-lista shiha ta' eccipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Dasatinib Accord 20 mg pilloli miksija b'rita
Pilloli miksijin bojod ghal offwajt, tondi b' dijametru ta' 5.6 mm ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, b' "DAS" imnaqqxa fuq naħa waħda u "20" fuq in-naħa l-oħra.

Dasatinib Accord 50 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli miksijin, a bojad 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 Accord 70 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli miksijin bojad għal 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 Accord 80 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli miksijin bojad 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 Accord 100 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli miksijin bojad 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 Accord 140 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli miksijin bojad 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 Accord huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti li jkollhom dawn il-kundizzjonijiet:

- Ph+ lewkimja limfoblastika akuta (ALL) b'reżistenza jew intolleranza għal terapija li tkun saret qabel.

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

- dijanjożi għall-ewwel darba ta' Ph+ ALL flimkien ma' kimoterapija.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

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

Pożoloġija

Pazjenti adulti

Id-doża tal-bidu rakkomandata għal Ph+ ALL hija ta' 140 mg darba kuljum (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika (Ph+ ALL)

Id-doża għat-tfal u għall-adolesxenti huwa abbażi l-piż tal-ġisem (ara Tabella 1). Dasatinib jinghata mill-halq darba kuljum fil-forma ta' jew Dasatinib Accord pilloli miksija b'rita jew Dasatinib Accord trab għal sospensjoni orali. Id-doża għandha tiġi kkalkulata mill-ġdid kull 3 xhur abbażi 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 ittnaqqis fid-doża hi rakkomandata bbażata fuq ir-rispons u t-tollerabilità individwali tal-pazjent. M'hemmx esperjenza bi trattament bi Dasatinib Accord fi tfal taħt l-età ta' sena.

Dasatinib Accord pilloli miksija b'rita u Dasatinib trab għal sospensjoni orali mhumix bijoekwivalenti. Il-pazjenti li jistgħu jibilgħu l-pilloli u li jixtiequ jaqilbu minn Dasatinib trab għal sospensjoni orali għal Dasatinib Accord 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-doża għal korretti għad-doża għal.

Id-doża għal ta' kuljum tal-bidu rakkomandat ta' Dasatinib Accord pilloli f'pazjenti pedjatriċi huwa muri f'Tabella 1.

Tabella 1: Dożaġġ ta' Dasatinib Accord pilloli għal pazjenti pedjatriċi b'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+ ALL 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 ċitogeniku jew molekulari [li jinkludi respons ċitogenetiku 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 Accord hu disponibbli għal 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' Ph+ ALL, kienet permessa żieda fid-doża sa 180 mg darba kuljum (Ph+ ALL) f'pazjenti li ma kellhomx respons ematoloġiku jew ċitogenetiku fid-doża tal-bidu rakkomandata.

Żieda fid-doża mhijiex rakkomandata għal pazjenti pedjatriċi b'Ph+ ALL, peress li Dasatinib Accord 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 homor skont il-bżonn. Il-fattur ta' tkabbir ematopojetiku ntuża f'pazjenti b'majelosuppressjoni reżistenti.

Il-linji gwida għal modifika fid-doża fl-adulti huma miġbura fil-qosor f'Tabella 2. Il-linji gwida għal pazjenti pedjatriċi b'Ph+ ALL ikkurata flimkien ma' kimoterapija jinsabu f'paragrafu separat wara t-tabelli.

Tabella 2: Aġġustamenti fid-doża għal newtropenja u tromboċitopenja fl-adulti

Adulti b'Ph+ ALL (doża tal-bidu 140 mg darba kuljum)	ANC < 0.5 x 10 ⁹ /L u/jew platelets < 10 x 10 ⁹ /L	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

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-newtropenja 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-newtropenja 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/ μ L ($0.5 \times 10^9/L$). li f'dan il-każ, il-kura tista' titkompla bid-doża sħiħa. 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 reġgħet 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 għet solvuta. Minn hemm 'il quddiem, it-trattament jista' jerga' jinbeda skont il-htieġa b'doża mnaqqsa, jiddependi fuq kemm kienet severa ir-reazzjoni avversa.. Għal pazjenti b'Ph+ ALL, li rċievew 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'Ph+ ALL b'reazzjonijiet avversi mhux ematoloġiċi, jekk ikun meħtieġ, għandu jiġi segwit livell wiehed 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-ghoti 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 wiehed u ieħor gimgha, 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 inizzjali 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 Accord għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5). Jekk ikun possibbli, għandha tintgħazel medikazzjoni konkomitanti bl-ebda potenzjal tal-inibizzjoni tal-enzima jew b'wiehed minimu. Jekk Dasatinib Accord irid jingħata ma' inibitur qawwi ta' CYP3A4, ikkunsidra tnaqqis fid-doża għal:

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

Għal pazjenti li jkunu qed jiehdu Dasatinib Accord 60 mg jew 40 mg kuljum, ikkunsidra l-interruzzjoni tad-doża ta' Dasatinib Accord 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 gimgha wara li jitwaqqaf l-inibitur qabel terġa' tibda Dasatinib Accord.

Dawn id-dożi mnaqqsa ta' Dasatinib Accord huma previsti li jaġġustaw l-erja taħt il-kurva (AUC) għall-medda osservata mingħajr inibituri ta' CYP3A4; madankollu, m'hemm dejta klinika disponibbli b'dawn l-aġġustamenti fid-doża f'pazjenti li jirċievu inibituri qawwija ta' CYP3A4. Jekk

Dasatinib Accord ma jìgix ittollerat wara tnaqqis fid-doża, jew waqqaf l-inibitur qawwi ta' CYP3A4 jew interrompi Dasatinib Accord sakemm jitwaqqaf l-inibitur. Halli perjodu ta' washout ta' madwar ġimgħa wara li jitwaqqaf l-inibitur qabel tiżdied id-doża ta' Dasatinib Accord.

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 Accord 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 mnaqqsa. Minhabba li t-tneħħija mill-kliwii ta' dasatinib u tal-metaboliti tiegħu hija < 4 %, mhux mistenni li jkun hemm tnaqqis fit-tneħħija totali mill-ġisem f'pazjenti b'insuffiċjenza renali.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Dasatinib Accord għandu jingħata mill-ħalq.

Il-pilloli miksija b'rita m'għandhomx jifarrku, jinqas jew jintmagħdu biex tinżamm konsistenza fid-dożaġġ u jitnaqqas ir-riskju tal-esponiment dermal; dawn għandhom jinbelgħu sħaħ. Il-pilloli miksija b'rita m'għandhomx jinxtardu peress li l-esponiment f'pazjenti li jirċievu pillola li tinfirex huwa aktar baxx minn f'dawk li jibilgħu pillola sħiħa. 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 sħaħ.

Dasatinib Accord jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojt u għandhom jittiehdu b'mod konsistenti filgħodu jew filgħaxija (ara sezzjoni 5.2). Dasatinib Accord 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 prekawzzjonijiet għall-użu

Interazzjonijiet klinikament 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 jigu metabolizzati primarjament b'CYP3A4 jew jimmodulaw l-attività ta' CYP3A4 (ara sezzjoni 4.5).

L-ghoti 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-ghoti fl-istess hin ta' inibitur qawwi ta' CYP3A4 qawwi m'huwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

L-ghoti 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-ghoti 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, pimozone, quinidine, bepridil jew alkalojdi tal-ergot (ergotamine, dihydroergotamine) (ara sezzjoni 4.5).

L-ghoti fl-istess hin ta' dasatinib ma' antagonist ta' histamine-2 (H_2) (eż. famotidine), inhibituri tal-proton pump (eż. omeprazole), jew aluminium hydroxide/magnesium hydroxide jista' jnaqqas l-espożizzjoni ta' dasatinib. Għalhekk, antagonist ta' H_2 u inhibituri tal-proton pump m'humiex rakkomandati u prodotti ta' aluminium hydroxide/magnesium hydroxide għandhom jittieħdu sa sagħtejn qabel, jew sagħtejn wara li jittieħed dasatinib (ara sezzjoni 4.5).

Popolazzjonijiet speċjali

Ibbażat fuq is-sejbiet minn studju dwar il-farmakokinetika ta' dozi 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 wieħed 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, newtropa 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-demmi 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 pedjatriċi b'CML ta' fażi kronika, l-għadd tad-demmi sħiħ għandu jittwettagħ kull ġimgħa għal 12-il ġimgħa, imbagħad kull 3 xhur wara dan jew kif ikun indikat klinikament. F'pazjenti pedjatriċi b'Ph+ ALL ikkurati b'dasatinib flimkien ma' kimoterapija, is-CBCs għandu jittwettagħ qabel il-bidu ta' kull blokk ta' kimoterapija u kif ikun indikat klinikament. Waqt il-blokk ta' konsolidazzjoni ta' kimoterapija, is-CBCs għandu jittwettagħ kull jumejn sal-irkupru (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8). Il-majelosuppressjoni hija ġeneralment reversibbli u normalment tiġi mmanigġjata bil-waqfien temporanju ta' dasatinib jew bi tnaqqis fid-doża.

Fsada

F'pazjenti b'CML fil-fażi 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'fażi avvanzata li kienu qegħdin jirċievu d-doża rakkomandata ta' dasatinib ($n = 304$), emorraġija severa tas-sistema nervuża ċentrali (CNS) ġrat f'1 % tal-pazjenti. Kawtela kien fatali u kien assoċjat ma' Kriterji ta' Tossicità Komuni (CTC) tromboċitopenja tar-4 grad. F'6 % tal-pazjenti b'CML f'fażi avvanzata kien hemm emorraġija gastrointestinali ta' grad 3 jew 4 u ġeneralment kellhom bżonn iwaqqfu l-kura u ssirilhom trasfużjoni. Emorraġiji oħrajn ta' grad 3 jew 4 seħħew fi 2 % tal-pazjenti b'CML f'fażi 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 bi dasatinib jaffettwa b'mod reversibbli l-attivazzjoni tal-plejlits.

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

Akkumulazzjoni tal-fluwidi

Dasatinib hu assoċjat ma' akkumulazzjoni ta' fluwidi. Fl-istudju kliniku ta' Fażi III fuq pazjenti ddijanostikati għall-ewwel darba b'CML fil-fażi 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-fażi 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'fażi avvanzata jew b'Ph+ ALL li kienu qegħdin jirċievu dasatinib bid-doża rakkomandata ($n = 304$), retenzjoni tal-fluwidi ta' grad 3 jew 4 giet 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 diuretici 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 wkoll każijiet ta' chylothorax f'pazjenti li wrew effużjoni plewrali (ara sezzjoni 4.8).

Pressjoni għolja arterjali pulmonari (PAH)

PAH (pressjoni għolja arterjali pulmonari pre-kapillari kkonfermata b'kateterizzazzjoni 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 ematoloġici (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-dijanjożi 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 emodinamici u klinici ġie osservat f'pazjenti kkurati b'dasatinib wara l-waqfien tal-kura b'dasatinib.

Titwil tal-QT

Tagħrif in vitro jissuġġerixxi li dasatinib għandu l-potenzjal li jtawwal 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 ddiġanjostikati 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 klinici 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 rċiew dasatinib fl-istudji klinici, 15 (1 %) kellhom titwil tal-QTc rrappurtat 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 jieħdu 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 iddiġanjostikat għall-ewwel darba b'CML fil-fażi kronika ntgħażel 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, aritmiji, palpitazzjonijiet, 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-fejqa, għandha ssir evalwazzjoni funzjonali qabel ma titkompla l-kura b'dasatinib. Dasatinib jista' jitkompla fid-doża oriġinali għal reazzjonijiet avversi ħfief/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 għewx inkluzi f'dawn l-istudji kliniċi.

Mikroangjopatija trombotika (TMA)

Inibituri tat-tyrosine kinase tal-BCR-ABL għew assoċjati ma' mikroangjopatija trombotika (TMA), inkluz 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, inkluz 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-tirozina kinażi BCR-ABL. Xi każijiet irriżultaw f'kollass akut tal-fwied jew f'epatite fulminanti 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. Accord. 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 (inkluzi daww bil-marda attiva) u għal daww il-pazjenti li nstabu pożittivi għall-infezzjoni tal-HBV matul il-kura. Portatuti tal-HBV li jehtieġu 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 rezistenti/intolleranti għal imatinib u f'pazjenti pedjatriċi b'Ph⁺ CML-CP li qatt ma kienu rċievew kura qabel wara tal-inqas sentejn ta' kura, għew 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 jehtieġu segwitu fit-tul.

Fi provi pedjatriċi ta' dasatinib flimkien ma' kimoterapija f'pazjenti pedjatriċi b'dijanjożi għall-ewwel darba ta' Ph⁺ ALL wara massimu ta' sentejn ta' kura, għew 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 fil-pazjenti pedjatriċi ttrattati b'dasatinib fil-provi kliniċi (ara sezzjoni 4.8). Huwa rakkomandat monitoraġġ tat-tkabbir u l-iżvilupp tal-għadam fil-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 jieħdu 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-konċentrazzjoni 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 jieħdu dasatinib, l-għoti sistemiku ta' inibitur qawwi ta' CYP3A4 mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.2).

F'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti, it-twaħħil ta' dasatinib ma' proteini tal-plażma huwa bejn wieħed u ieħor ta' 96 % fuq il-bażi ta' esperimenti *in vitro*. Ma surux studji li jevalwaw l-interazzjoni ta' dasatinib ma' prodotti mediċinali oħra mwahhlin mal-proteini. Il-potenzjal għal spostament u r-rilevanza klinika tiegħu m'humiex magħrufin.

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 jinduci b'mod qawwi CYP3A4, l-AUC ta' dasatinib naqset bi 82 %. Prodotti mediċinali oħra li jistimolaw 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 jinduci b'mod qawwi CYP3A4 flimkien ma' dasatinib mhuwiex rakkomandat. F'pazjenti li jkollhom bżonn rifampicin jew xi sustanza li tinduci CYP3A4, għandhom jintużaw prodotti mediċinali alternattivi b'inqas potenzjal li jinduci l-eżima. L-użu konkometanti ta' dexamethasone, induttur dgħajef ta' CYP3A4, ma' dasatinib, ġie permess; l-AUC ta' dasatinib hija prevista li titnaqqas b'madwar 25 % bl-użu konkometanti 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 bi 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, 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 ziedet 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 dozi multipli ta' dasatinib. Għalhekk, sottostrati ta' CYP3A4 magħrufa li għandhom indiċi terawpetiku dejjaq (eż. astemizole, terfenadine, cisapride, pimozone, 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-trattament.

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 hlief meta jkun hemm bżonn speċifiku tat-trattament b'dasatinib minhabba l-kundizzjoni klinika tal-mara. Jekk dasatinib jintuża waqt tqala, il-pazjenta għandha tkun infurmata bir-riskju li jista' jkun hemm għall-fetu.

Treddigh

L-informazzjoni dwar il-ħruġ ta' dasatinib fil-ħalib tas-sider uman jew ta' annimali ohra 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-treddigh irid jitwaqqaf waqt it-trattament b'dasatinib.

Fertilità

Fi studji f'annimali, il-fertilità tal-firien irġiel u nisa ma gietx affettwata mit-trattament b'dasatinib (ara sezzjoni 5.3). It-tobba u fornituri tal-kura tas-saħħa ohra għandhom jagħtu pariri lil pazjenti rġiel ta' età xierqa dwar l-effetti possibbli ta' dasatinib dwar il-fertilità, u dan l-ghoti 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 trakkomandat li wiehed joqgħod attent meta jkun qed issuq karozza jew iħaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Id-dejta deskrittiva hawn taht tirrifletti l-esponiment għal dasatinib bħala terapija b'agent uniku bid- doži kollha li ġew ittestjati fl-istudji kliniċi (N=2,900), inkluż 324 pazjent adult b'dijanjozi għall-ewwel darba ta' CML ta' fażi kronika, 2,388 pazjent adult b'CML kronika jew ta' fażi avvanzata rezistenti 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'dijanjozi għall-ewwel darba ta' CML fil-faży kronika, it-tul medjan tat-terapija kien ta' madwar 60 xhur. It-tul medjan tat-terapija f'1,618-il pazjent adult b'CML fil-faży kronika kien ta' 29 xhur (medda 0 sa 92.9 xhur). 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 bi dasatinibesperjenzaw xi reazzjonijiet avversi f'xi hin. 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 effużjoni perikardijaka, effużjoni plewrali, edema pulmonari jew ipertensjoni pulmonari ma ġew irrappurtati fil-popolazzjoni pedjatrika mill-130 pazjent pedjatriku ttrattati bi 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 rrapportati 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 3). Dawn ir-reazzjonijiet huma pprezentati skont il-klassi tal-organ tas-sistema tal-ġisem u skont il-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli wara t-tqegħid fis-suq). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, b'dawk l-aktar serji mnizzlin l-ewwel.

Tabella 3: 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 magħrufa</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 homor
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>	ipotiroidiżmu
<i>Rari</i>	ipertiroidiżmu, tirojdite
Disturbi fil-metaboliżmu 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' rqad
<i>Mhux komuni</i>	ansjetà, stat ta' konfużjoni, daħk/tbissim/biki patoloġiku, tnaqqis fil-libido
Disturbi fis-sistema nervuża	
<i>Komuni hafna</i>	uġiġh 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-ghajnejn	
<i>Komuni</i>	disturb tal-vista (li jinkludi disturb fil-vista, vista mċajpra u tnaqqis fiċ-ċarezza tal- vista), għajnejn xotti
<i>Mhux komuni</i>	indeboliment tal-vista, konguntivite, fotofobija, zieda fid-dmugh
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
<i>Komuni</i>	żanżin fil-widnejn
<i>Mhux komuni</i>	telf tas-smigh, sturdament
Disturbi fil-qalb	
<i>Komuni</i>	insuffiċjenza kongestiva tal-qalb/disfunzjoni kardijaka ^{*c} , tnixxija ta' likwidu mill-perikardju*, aritmija (li tinkludi takikardija), palpitazzjonijiet
<i>Mhux komuni</i>	infart mijokardijaku, (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, zieda 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 atrijsali/taħbit mghaġel atrijsali
Disturbi vaskulari	
<i>Komuni ħafna</i>	emorraġija ^{*d}
<i>Komuni</i>	pressjoni għolja, fwawar
<i>Mhux komuni</i>	pressjoni tad-demem baxxa ħafna, tromboflebite profonda, trombozi
<i>Rari</i>	trombozi fil-vini fondi, emboliżmu, livedo reticularis
<i>Mhux magħruf</i>	mikroangjopatia trombotika
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
<i>Komuni ħafna</i>	tnixxija ta' likwidu mill-plewra*, qtugħ ta' nifs
<i>Komuni</i>	edema pulmonari*, pressjoni tad-demem 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 ħafna</i>	dijarea, rimetta, stitikezza, tqalligh, uġigh addominali
<i>Komuni</i>	ħruġ ta' demem gastrointestinali*, kolite (li tinkludi kolite newtrogenika), 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' refluss gastroesofagali
<i>Rari</i>	gastroenteropatia li tiflew 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 ħafna</i>	raxx tal-ġilda ^e
<i>Komuni</i>	alopecja, dermatite (li tinkludi ekzema), ħakk, akne, ġilda xotta, urtikarja, iperidrosi
<i>Mhux komuni</i>	dermatosi newtrofilika, sensittività għad-dawl, disturbi fil-pigmentazzjoni, pannikulite, ulċera fil-ġilda, kundizzjonijiet bullosi, disturbi 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-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
<i>Komuni hafna</i>	uġiġh muskoloskelettriku ^g
<i>Komuni</i>	artralġja, majalġja, dghjufija fil-muskoli, ebusija muskoluskeletali, spażmi fil-muskoli
<i>Mhux komuni</i>	rabdomijolosi, osteonekrozi, infjammazzjoni tal-muskoli, tendonite, artrite
<i>Rari</i>	fużjoni mdewma ta' epifizijiet, ^h diżabilità fit-tkabbir ^h
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka	
<i>Mhux komuni</i>	indeboliment tal-kliewi (li jinkludi insuffiċjenza renali), frekwenza urinarka, proteinurija
<i>Mhux magħrufa</i>	sindrome nefrotiku
Kondizzjonijiet ta' waqt it-tqala, il-hlas u wara l-hlas	
<i>Rari</i>	Abort
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
<i>Mhux komuni</i>	ginekomastija, disturb mestrwali
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
<i>Komuni hafna</i>	edima periferali ⁱ , għeja kbira, deni, edima fil-wieċ ^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-demm, żieda fil-gamma-glutamyltransferase
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	
<i>Komuni</i>	Kontużjoni

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

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

^c Jinkludi żieda fil-peptide natrijoretiku fil-mohħ, 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 diastolika, 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 hrug ta' demm gastrointestinali u hrug ta' demm fis-SNC; dawn ir-reazzjonijiet avversi huma rrapportati taht is-sistema tal-klassi tal-organi ta' disturbi gastrointestinali u s-sistema tal-klassi tal-organi ta' disturbi 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, miljaria, psorjasi pustulari, raxx, raxx eritematuż, raxx follikulari, raxx ġeneralizzat, raxx makulari, raxx makulo-papulari, raxx papulari, raxx pruritu, raxx bil-ponot, raxx vesikulari, qxur fil- ġilda, irritazzjoni tal-ġilda eruzzjoni tossika tal-ġilda, urtikarja vesiculosa, u raxx vaskulitiku.

^f Fl-anabitu 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' dasatinibjew ma' prodott medicinali li ngħata fl-istess hin.

^g Ġie rrapportat uġiġh muskoloskelettriku 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-ghajnejn, nefha fl-ghajnejn, edima fil-kappell tal-ghajnejn, edima fil-wieċ, edima fix- xufftejn, edima makulari, edima fil-halq, edima orbitali, edima periorbitali, nefha fil-wieċ.

^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-incizjoni, edima ġenitali, edima fil-pene, nefha fil-pene, edima fl-iskrotum, nefha fil-ġilda, nefha fit-testikoli, nefha vulvovaginali.

^{*} Għal aktar dettalji, ara sezzjoni "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula".

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Majelosuppressjoni

Il-kura bi 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 tbengil u epistassi sa emorraġija gastrointestinali u fsada tas-CNS ta' grad 3 jew 4, ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jieħdu dasatinib (ara sezzjoni 4.4).

Żamma ta' fluwidu

Reazzjonijiet avversi mhallta bhal 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 superfiċjali (14 %), pressjoni għolja pulmonari (5 %), edima ġeneralizzata (4 %), u effużjoni perikardijaka (4 %). Insuffiċjenza kongestiva tal-qalb/disfunzjoni tal-qalb u edima pulmonari kienu rrappurtati 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 nġhataw 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 ġimgha (medda: 4 sa 299 ġimgha). 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 ġimgha (medda: 114 sa 274 ġimgha). It-tul ta' żmien medjan ta' effużjoni plewrali relatata ma' dasatinib (il-grad kollha) kien ta' 283 ġurnata (~40 ġimgha).

L-effużjoni plewrali ġeneralment kienet reversibbli u ġestita bl-interruzzjoni tal-kura bi dasatinib u l-użu ta' diuretici 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 %) irċewew diuretici, 23 (32 %) irċewew kortikosteroidi, u 20 (27 %) irċewew kemm kortikosteroidi kif ukoll diuretici. Disa' (12 %) pazjenti għaddew minn toraċentesi terapewtika.

Sitta fil-mija tal-pazjenti kkurati b'dasatinib waqqfu l-kura minhabba effużjoni plewrali relatata mal-medicina.

L-effużjoni plewrali ma għajftx 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 plewrali. Xi każijiet ta' chylothorax għaddew mal-waqfien, l-interruzzjoni jew it-tnaqqis fid-doża ta' dasatinib, iżda hafna mill-każijiet kienu jehtieġu wkoll trattament addizzjonali.

Pressjoni għolja arterjali pulmonari (PAH)

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

Titwil tal-QT

Fl-istudju ta' Fażi III fuq pazjenti ddijanostikati għall-ewwel darba b'CML fil-fażi kronika, pazjent wieħed (< 1 %) mill-pazjenti kkurati bi dasatinib, kellu QTcF ta' > 500 msek wara minimu ta' 12-il

xahar ta' follow-up (ara sezzjoni 4.4). L-ebda pazjenti addizzjonali ma gie rrapportat li kellu QTcF > 500 msec wara minimu ta' 60 xahar ta' follow-up. F'5 studji klinici 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 rċiew dasatinib fl-istudji klinici, 15 (1 %) kellhom titwil tal-QTcF li kien irrappurtat bħala reazzjoni avversa. Wiehed u għoxrin pazjent (1 %) kellhom QTcF ta' > 500 msek (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-fażi kronika b'reżistenza jew intolleranza għal terapija b'imatinib fil-passat (il-medjan ta' tul ta' żmien tal-kura kien ta' 30 xahar), l-inċidenza ta' effużjoni mill-plewra u insuffiċjenza kongestiva tal-qalb/disfunzjoni kardijaka kienet iktar baxxa f'pazjenti kkurati bi dasatinib 100 mg darba kuljum milli f'dawk kkurati bi dasatinib 70 mg darbtejn kuljum.

Il-majelosoppressjoni kienet irrappurta wkoll b'mod inqas frekwenti fil-grupp ta' kura li ha 100 mg darba kuljum (ara Anormalitajiet tat-testijiet tal-laboratorju hawn taht). It-tul ta' żmien medjan tat-terapija fil-grupp li ha 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 4a.

Tabella 4a: Reazzjonijiet avversi magħżula rrapportati fi studju ta' ottimizzazzjoni tad-doża ta' fażi 3 (CML fil-fażi 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 superfiċjali	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' fażi 3 rrapportati fil-popolazzjoni (n = 165) b'doża tal-bidu rakkomandata ta' 100 mg darba kuljum

Fl-istudju ta' l-ottimizzazzjoni tad-doża ta' Fażi III f'pazjenti b'CML ta' fażi avanzata u Ph+ ALL, il-medjan tat-tul ta' żmien tal-kura kien ta' 14-il xahar għal CML fil-fażi 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 4b. Għet 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 4b: Reazzjonijiet avversi magħżula rrapportati fi studju ta' ottimizzazzjoni tad-doża ta' fażi III: CML f'fażi avvanzata u Ph+ ALL^a

Terminu preferut	140 mg darba kuljum n = 304	
	Il-grad i kollha	Grad $\frac{3}{4}$
	Perċentwal (%) ta' pazjenti	
Dijarea	28	3
Żamma ta' fluwidu	33	7
Edima superfiċjali	15	< 1
Effużjoni plewrali	20	6
Edima ġeneralizzata	2	0
Insuffiċjenza kongestiva tal-qalb	1	0
/disfunzjoni tal-qalb ^b		
Effużjoni perikardijaka	2	1
Ipertensjoni 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 ħadet 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' tfigħ '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 rċewew dasatinib flimkien ma' kimoterapija fuq reġimen ta' dożaġġ kontinwu. Fi studju ta' appoġġ, ta' 55 pazjent pedjatriku, 35 rċewew dasatinib flimkien ma' kimoterapija fuq reġimen ta' dożaġġ mhux kontinwu (gimagnet fuq il-kura segwiti minn gimgha sa gimagnet mingħajr kura) u 20 irċewew dasatinib flimkien ma' kimoterapija fuq reġimen tad-dożaġġ kontinwu. Fost il-126 pazjent pedjatriku b'Ph+ ALL ikkurati bi dasatinib fuq reġimen ta' dożaġġ kontinwu, it-tul medjan tat-terapija kien ta' 23.6 xhur (medda 1.4 sa 33 xhur).

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 5. Ta' min jinnota li l-effużjoni plewrali għet irrappurtata f'7 (5.6%) f'dan il-grupp, u għalhekk mhijiex inkluża fit-tabella.

Tabella 5: 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 $\frac{3}{4}$
Newtropsenja bid-deni	27.0	26.2
Dardir	20.6	5.6
Rimettar	20.6	4.8
Ugħ addominali	14.3	3.2
Dijarea	12.7	4.8
Deni	12.7	5.6
Ugħ ta' ras	11.1	4.8
Tnaqqis fl-aptit	10.3	4.8

^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 rrappurtati wara minimu ta' 12-il xahar ta' follow-up f'pazjenti li kienu qed jieħdu dasatinib: newtropenija (21 %), tromboċitopenija (19 %), u anemija (10 %). Wara minimu ta' 60 xahar ta' follow-up, ir-rati kumulattivi ta' newtropenija, tromboċitopenija, u anemija kienu ta' 29 %, 22 % u 13 %, rispettivament.

Fil-każ ta' pazjenti kkurati bi dasatinib u li kienu ddiġanjostikati għall-ewwel darba b'CML fil-fażi kronika li kellhom mijelosuppressjoni 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 majelosuppressjoni 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, newtropenija, u anemija) instabu b'mod konsistenti. Madankollu, l-okkorrenza ta' ċitopeniji kienet tiddependi wkoll b'mod ċar fuq il-fażi tal-marda. Il-frekwenza ta' anormalitajiet ematoloġiċi ta' grad 3 u 4 qed jiġu ppreżentati f'Tabella 6.

Tabella 6: CTC anormalitajiet ematoloġiċi tal-laboratorju ta' gradi 3/4 fi studji kliniċi f'pazjenti b'reżistenza jew intolleranza għal terapija b'imatinib^a

	Fażi kronika (n = 165) ^b	Fażi aċċelerata (n = 157) ^c	Fażi myeloid blast (n = 74) ^c	Fażi lymphoid blast Ph+ ALL (n = 168) ^c
Perċentwal (%) ta' pazjenti				
Parametri talematoġija				
Newtropenja	36	58	77	76
Tromboċitopenja	23	63	78	74
Anemija	13	47	74	44

^a Riżultati tal-istudju ta' ottimizzazzjoni tad-doża ta' fażi 3 rrappurtati fil-follow up ta' sentejn għall-istudju.

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

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

Gradi CTC: newtropenja (Grad 3 $\geq 0.5 - < 1.0 \times 10^9/l$, Grad 4 $< 0.5 \times 10^9/l$); tromboċitopenja (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: newtropenja (35 % vs. 36 %), tromboċitopenja (23 % vs. 24 %) u anemija (13 % vs. 13 %).

F'pazjenti li esperjenzaw majelosuppressjoni ta' grad 3 jew 4, l-irkupru ġeneralment seħh wara waqfien mid-doża għal żmien qasir u/jew tnaqqis u twaqqif permanenti tat-trattament seħh 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-fażi kronika, kienet irrappurtata ipofosfatemija ta' grad 3 jew 4 f'4 % tal-pazjenti kkurati bi dasatinib u židiet ta' grad 3 jew 4 ta' transaminases, kreatinina, u bilirubina kienu rrappurtati 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 %, židiet ta' grad 3 jew 4 ta' kreatinina u bilirubina kienu ta' 1 % u židiet ta' grad 3 jew 4 ta' transaminases baqgħu 1 %. Ma kien hemm l-ebda twaqqif tat-terapija bi dasatinib minhabba dawn il-parametri bijokimiċi tal-laboratorju.

Follow-up wara sentejn

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

Bejn wieħed u ieħor 5 % tal-pazjenti trtratti bi dasatinibli kellhom livelli normali tal-linja bażi sofwep ipokalcēmija mhux permanenti ta' grad 3 jew 4 f'xi hin matul il-kors ta' l-istudju. B'mod ġenerali, ma kien ebda assoċjazzjoni ta' tnaqqis tal-kalcju ma' sintomi kliniċi. Pazjenti li żviluppaw ipokalcēmija ta' grad 3 jew 4 spiss fiequ b'supplimentazzjoni orali ta' calcium.

Ipokalcēmija, 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. Židiet ta' grad 3 jew 4 fil-kreatinina kienu rrappurtati f' < 1 % tal-pazjenti b'CML fil-fażi kronika u kienu rrappurtati bi frekwenza li tiżdied ta' 1 sa 4 % tal-pazjenti b'CML fil-fażi 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' dasatinibmogħti fimkien ma' kimoterapija fil-pazjenti pedjatriċi b'Ph+ ALL kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' dasatinibfl-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 żagħżuġha, pazjenti li jkollhom 65 sena u aktar, għandhom possibbiltà akbar li jkollhom ir-reazzjonijiet avversi rrappurtati b'mod komuni bħal għeja, effużjoni plewrali, qtuġh ta' nifs, sogħla, emorragija 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 jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla 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 ġimġha 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 jibilgħu 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 onkoġeniċi oħra magħżula li jinkludu c-KIT, ephrin (EPH) receptor kinases, u r-riċettur PDGFβ. Dasatinib hu inibitur subnanomolari qawwi tal-kinase BCR-ABL b'potenza f'koncentrazzjoni ta' 0.6-0.8 nM. Hu jingħaqad ma' konformazzjonijiet kemm attivi kif ukoll inattivi ta' l-enzima BCR-ABL.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

In vitro, idasatinib hu attiv f'linji ta' ċelluli bil-lewkinja li jirrappreżentaw varjanti ta' mard sensittiv u reżistenti għal imatinib. Dawn l-istudji mhux kliniċi 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-gene tar-reżistenza għal ħafna mediċini. Barra minn hekk, dasatinib jinibixxi l-kinasi tal-familja SRC f'koncentrazzjoni subnanomolari.

Effikaċja klinika u sigurtà

Fl-istudju ta' Fażi I, ir-risponsi ematoloġiċi u ċitogenetiċi 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.

L-effikaċja ta' dasatinib hi bbażata fuq rati ta' risponsi ematoloġiċi u ċitogenetiċi. Id-durabilità tar-rispons u r-rati stmati ta' sopravivenza jipprovdu evidenza addizzjonali tal-benefiċċju kliniku ta' dasatinib.

Ph+ ALL

Studju, open-label, single-arm, multicentriku twettaq fuq pazjenti li kienu reżistenti jew intolleranti għal Ph+ ALL terapija b'imatinib minn qabel. Total ta' 46 pazjent b'Ph+ ALL irċewew dasatinib 70 mg darbtejn kuljum (44 reżistenti u 2 intolleranti għal imatinib). Iż-żmien medjan mid-dijanjożi għall-bidu tat-trattament kien ta' 18-il xahar. It-tul medjan tat-trattament b'dasatinib kien ta' 3 xhur b'7 % tal-pazjenti kkurati għal > 24 xahar sal-lum. Ir-rata ta' rispons molekulari maġġuri (il-25 pazjent trattat b'CCyR) kien ta' 52% f'24 xahar. Aktarriżultati tal-effikaċja huma rrapportati f'Tabella 7. Ta' min jinnota li, ir-risponsi ematoloġiċi maġġuri (MaHR) inkiseb malajr (il-biċċa l-kbira fi żmien 55 jum mill-ghoti tal-ewwel dasatinib għal pazjenti b'Ph + ALL).

Tabella 7: Effikaċja fl-istudji kliniċi single-arm tal-fażi II

	Ph+ ALL (n= 46)
Rata ta' rispons ematoloġika^b (%)	
MaHR (95% CI)	41% (27-57)
CHR (95% CI)	35% (21-50)
NEL (95% CI)	7% (1-18)
Tul ta' MaHR (%; stimi Kaplan-Meier)	
sena	32% (8-56)
sentejn	24% (2-47)
Rispons ċitogenetiku^c (%)	
MCyR (95% CI)	57% (41-71)
CCyR (95% CI)	54% (39-69)
Sopravivenza (%; stimi Kaplan-Meier)	
Hielsa minn progressjoni	
sena	21% (9-34)
sentejn	12% (2-23)
Ġenerali	
sena	35% (20-51)
sentejn	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-risultati ta' punti ta' tmien 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 (Ph+ ALL): Ċelloli tad-demm bojod (WBC) $\leq$ ULN istituzzjonali, plejtlits $< 100,000/\text{mm}^3$, ebda blasts jew promajeloċiti f'demm periferali, $< 5\%$ majeloċiti miżjud b'metamajeloċiti fid-demm periferali, $< 20\%$ bażofili fid-demm periferali, u ebda involviment ekstramedullari.

NEL: l-istess kriterji bħal ta' CHR iżda $\text{ANC} \geq 500/\text{mm}^3$ u $< 1,000/\text{mm}^3$, jew platelets $\geq 20,000/\text{mm}^3$ u $\leq 100,000/\text{mm}^3$.

^c Kriterji ta' rispons ċitogenetiku: totali (0 % Ph+ metafażi) 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-risultati 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'Ph+ ALL li kienu rezistenti jew intolleranti għal imatinib

Saru żewġ studji open-label, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, biex tiġi evalwata l-effikaċja ta' dasatinib mogħti darba kuljum meta mqabbel ma' dasatinib mogħti darbtejn kuljum. Ir-risultati deskritti hawn taħt huma bbażati fuq minimu ta' sentejn u 7 snin ta' follow-up wara l-bidu tat-terapija b'dasatinib.

Fl-istudju ta' Ph+ ALL, il-punt aħħari 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 aħħari 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 ppreżentati f'Tabella 8.

Tabella 8: Effikaċja ta' dasatinib fi studju ta' ottimizzazzjoni tad-doża ta' fażi III: Ph+ ALL (riżultati ta' sentejn)^a

	Ph+ALL (n= 40)
MaHR^b	38%
(95% CI)	(23-54)
CHR^b	33%
(95% CI)	(19-49)
NEL^b	5%
(95% CI)	(1-17)
MCyR^c	70%
(95% CI)	(54-83)
CCyR	50%
(95% CI)	(34-66)

^a Riżultati rrappurtati 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 ġimghat): Rispons ematoloġiku maġġuri (MaHR) = rispons ematoloġiku komplet (CHR) + l-ebda evidenza ta' lewkimja (NEL).
CHR: WBC ≤ ULN istituzzjonali, ANC ≥1,000/mm³, plejtlits ≥100,000/mm³, l-ebda blast jew promajeloċiti fid- demm periferali, blasts fil-mudullun ≤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 ≥500/mm³ u <1,000/mm³, jew plejtlits ≥20,000/mm³ u ≤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'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 pedjatriċi b'ALL

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

F'dan l-istudju ta' Fażi II multicentriku, ikkontrollat storikament ta' dasatinib miżjud ma' kimoterapija standard, 106 pazjenti pedjatriċi b'Ph+ ALL li kienet għadha kif giet dijanjostikata, 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 aġent wiehied standard kimoterapewtiku). Il-punt aħhari 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-aħhar tal-konsolidazzjoni fil-pazjenti kollha li ġew ikkurati. Meta din ir-rata giet ibbażata fuq il-85 pazjent b'valutazzjonijiet evalwabbli ta' Ig/TCR, l-istima kienet ta' 89.4 %. Ir-rati ta' negattività ta' MRD fl-aħhar 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 qeghdin jieħduh mill-halq, b'koncentrazzjonijiet massimi bejn 0.5-3 sigħat. Wara għoti mill-halq, iż-żieda fl-espożizzjoni medja (AUC) hija bejn wieħed u ieħor proporzjonali għaż-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' xaham indika żieda ta' 14 % fl-AUC medju ta' dasatinib. Ikla b'ammont baxx ta' xaham 30 minuta qabel dasatinib irriżultat 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 oġġla taħt kondizzjonijiet ta' stat sajjem (47% CV) meta mqabbel ma' kondizzjonijiet ta' ikla bi ftit xaham (39% CV) u ikla b'hafna xaham (32% CV).

Abbażi tal-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni tal-pazjenti, il-varjabbiltà fl-esponiment ta' dasatinib għet stmata li kienet prinċipalment minhabba l-varjabbiltà interokkazzjonali fil-bijodisponibbiltà (44% CV) u, sa livell inqas, minhabba l-varjabbiltà interindividwali fil-bijodisponibbiltà u l-varjabbiltà interindividwali fit-tnehhija (30% u 32% CV, rispettivament). Il-varjabbiltà interokkazzjonali 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-ispacej ekstravaskulari. F'koncentrazzjonijiet li huma klinikament rilevanti ta' dasatinib, it-twaħħil ma' proteini tal-plażma kien bejn wieħed u ieħor 96 % fuq il-bażi ta' esperimenti *in vitro*.

Bijotrasformazzjoni

Dasatinib jiġi metabolizzat b'mod estensiv fil-bniedem b'posta enżimi involuti fil-generazzjoni tal-metaboliti. F'individwi b'saħħithom mogħtija 100 mg ta' dasatinib ittikkettat b' [14C], dasatinib mhux mibdul irrappreżenta 29 % tar-radjuattività li kienet qegħda 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 enżima maġġuri responsabbli għall-metabolizmu ta' dasatinib.

Eliminazzjoni

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

Eliminazzjoni sseħħ b'mod predominanti fl-ippurgar, l-aktar b'hala metaboliti. Wara doża orali waħda ta' dasatinib ittikkettat b' [14C], bejn wieħed u ieħor 89 % tad-doża għet 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 b'hala metaboliti.

Indeboliment epatiku u renali

L-effetti 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 għet evalwata f'104 pazjenti pedjatriċi b'lewkimja jew tumuri solidi (72 li rċiew il-formulazzjoni tal-pillola u 32 li rċiew Dasatinib 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 giet 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'zewg studji u wriet li dasatinib gie assorbit malajr. It- T_{max} medju gie osservat bejn 0.5 u 6 sigħat u l- u n-nofs ħajja 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-adolesxenti. Il-medji ġeometriki ta' dasatinib C_{max} , AUC (0-T), u AUC (INF) normalizzat mid-doża dehru li huma simili bejn it-tfal u l-adolesxenti 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 tipprovi esponiment simili għad-doża tal-pillola ta' 60 mg/m². Din id-dejta għandha tigi kkunsidrata jekk il-pazjenti ser jaqilbu minn pilloli għal Dasatinib trab għal sospensjoni orali jew viċe versa.

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

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

It-tossiċitajiet primarji sehhew fis-sistemi gastrointestinali, ematopojetici, u tal-limfojde. It-tossiċità gastrointestinali kienet ta' limitazzjoni għad-doża fil-firien u fix-xadini, minhabba 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 sehh f'xadini f'incidenza iktar baxxa. It-tossiċità 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 reversibbli wara l-waqfien tat-trattament.

Tibdil renali fix-xadini ttrattati sa 9 xhur kien limitat għal żieda fil-mineralizzazzjoni tal-kliewi fl-isfond. Emorraġija fil-ġilda giet osservata fi studju orali, ta' doża wahda, 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-hin tal-fsada ta' l-epiderme *in vivo*, iżda ma wassalx għal emorraġija spontanja.

L-attività *in vitro* ta' dasatinib f'analizi hERG u Purkinje fiber issuggeriet potenzjal għal titwil tar-ripolarizzazzjoni ventrikulari kardijaka (intervall QT). Madankollu, fi studju ta' doża wahda *in vivo* f'xadini telemetrati f'sensihom, ma kien hemm ebda bidla fl-intervall QT jew fil-forom ta' mewg 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-Hamster Ċiniż (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-espozizzjonijiet klinici 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 sehhew f'doži li ma pproduċewx tossiċità fl-omm u dan jindika li dasatinib huwa tossikant selettiv għas-sistema riproduttiva mill-impjantazzjoni sa tmiem l-organoġenezi.

Fil-grieden, 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-grieden. Dasatinib

kien ikkunsidrat li mhuwiex fototossiku *in vivo* wara l-ghoti ta' darba lil ġrieden nisa bla xagħar f'espożizzjonijiet sa 3 darbiet daww tal-espożizzjoni umana wara l-ghoti tad-doża terapewtika rakkomandata (ibbażata fuq l-AUC).

Fi studju ta' sentejn dwar il-karċinoġenicità, ingħataw dożi 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 generalment hija ekwivalenti għal espożizzjoni fil-bniedem fil-medda rakkomandata ta' dożi inizjali ta' bejn 100 mg sa 140 mg kuljum. Ġiet innotata żieda statistikament sinifikanti fl-inċidenza kkombinata ta' karċinomi ta' ċelluli skwamużi u papillomi fl-utru u fl-għonq tal-utru meta ngħataw dożi għoljin lin-nisa u ta' adenoma tal-prostata meta ngħataw dożi baxxi lill-irġiel. Ir-rilevanza ta' dawn ir-riżultati mill-istudju tal-karċinoġenicità 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)

Trigliceridi b'katina medja

6.2 Inkompattibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

12-il xahar

6.4 Prekawzzjonijiet 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 Accord 20 mg, 50 mg u 70 mg pilloli miksija b'rita

Folji tal-Alu/Alu (folji 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 Accord 80 mg, 100 mg u 140 mg pilloli miksija b'rita

Folji tal-Alu/Alu (folji jew 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 wahda perforati.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali ghar-rimi u ghal immaniġġar iehor

L-użu tal-ingwanti tal-latex jew tan-nitril ghal rimi xieraq meta jiġu mmaniġġjati pilloli li jitfarrku jew jinqas 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-igijiet 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 Accord 20 mg pillola miksija b'rita

EU/1/21/1540/001

EU/1/21/1540/002

EU/1/21/1540/003

EU/1/21/1540/004

Dasatinib Accord 50 mg pillola miksija b'rita

EU/1/21/1540/005

EU/1/21/1540/006

EU/1/21/1540/007

EU/1/21/1540/008

Dasatinib Accord 70 mg pillola miksija b'rita

EU/1/21/1540/009

EU/1/21/1540/010

EU/1/21/1540/011

EU/1/21/1540/012

Dasatinib Accord 80 mg pillola miksija b'rita

EU/1/21/1540/013

EU/1/21/1540/014

EU/1/21/1540/015

EU/1/21/1540/016

Dasatinib Accord 100 mg pillola miksija b'rita

EU/1/21/1540/017

EU/1/21/1540/018

EU/1/21/1540/019

EU/1/21/1540/020

Dasatinib Accord 140 mg pillola miksija b'rita

EU/1/21/1540/021
EU/1/21/1540/022
EU/1/21/1540/023
EU/1/21/1540/024

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 mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUG 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 MEDICINALI**

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 REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

▪ Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla 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' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq 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 jintlahaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

ANNESS III
TIKKETTER U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

A. TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dasatinib Accord 20 mg pilloli miksijin b'rita
dasatinib

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 SPECJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPECJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPECJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI

**MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, 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/1/21/1540/001
EU/1/21/1540/002
EU/1/21/1540/003
EU/1/21/1540/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Dasatinib Accord 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 Accord 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

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzati

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dasatinib Accord 50 mg pilloli miksija b'rita
dasatinib

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' taghrif ghal 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. 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/1/21/1540/005
EU/1/21/1540/006
EU/1/21/1540/007
EU/1/21/1540/008

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Dasatinib Accord 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 Accord 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

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzati

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dasatinib Accord 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 SPECJALI 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) SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPECJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPECJALI 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/1/21/1540/009
EU/1/21/1540/010
EU/1/21/1540/011
EU/1/21/1540/012

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIE JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Dasatinib Accord 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 Accord 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

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzat

IL-KARTUNA TA' BARRA GHALL-PAKKETT TAL-FOLJI**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Dasatinib Accord 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' taghrif ghal 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' 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 jintlahaqx 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 MEDICINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, 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 Barcellona,
Spanja

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

EU/1/21/1540/013
EU/1/21/1540/014
EU/1/21/1540/015
EU/1/21/1540/016

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Dasatinib Accord 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

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Dasatinib Accord 80 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

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dasatinib Accord 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' taghrif 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' taghrif qabel l-użu.
Użu orali.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPECJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPECJALI 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/1/21/1540/017
EU/1/21/1540/018
EU/1/21/1540/019
EU/1/21/1540/020

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIE JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Dasatinib Accord 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 Accord 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

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dasatinib Accord 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' taghrif ghal 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' 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/1/21/1540/021
EU/1/21/1540/022
EU/1/21/1540/023
EU/1/21/1540/024

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Dasatinib Accord 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 Accord 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

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzati

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Dasatinib Accord 20 mg pilloli miksija b'rita
Dasatinib Accord 50 mg pilloli miksija b'rita
Dasatinib Accord 70 mg pilloli miksija b'rita
Dasatinib Accord 80 mg pilloli miksija b'rita
Dasatinib Accord 100 mg pilloli miksija b'rita
Dasatinib Accord 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 għet 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 effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhum Dasatinib Accord u għalxiex jintuza

Dasatinib Accord fih is-sustanza attiva dasatinib. Din il-medicina tintuza biex tikkura l-lewkimja limfoblastika akuta (ALL) pozittiva għall-kromożoma Philadelphia (Ph+). Din tingħata fl-adulti li ma jkunux qegħdin jibbenefikaw minn terapija precedenti kif ukoll ma' medicini oħra tal-kanċer f'adolesxenti u tfal minn sena b'dijanjosi Ph+ ALL. F'nies b'ALL, ċelloli bojod imsejnhin limfoċiti jimmultiplikaw malajr wisq u jgħixu għal żmien twil wisq. Dasatinib Accord jinibixxi t-tkabbir ta' dawn iċ-ċelloli tal-lewkimja.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jahdem Dasatinib Accord jew għaliex din il-medicina għet preskritta lilek, staqsi lit-tabib tiegħek.

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

Tihux Dasatinib Accord

- jekk inti **allergiku/a** għal dasatinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla 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 Accord

- jekk qed tiehu **medicini biex traqqaq id-demm** jew biex timpedixxi emboli (ara "Medicini oħra u Dasatinib Accord")
- jekk tbat minn problema tal-fwied jew tal-qalb, jew jekk kellek wahda
- jekk tibda **thoss diffikultà biex tiehu nifs, uġigh fis-sider, jew sogħla** meta tiehu Dasatinib Accord: 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-demmm li jissupplixxu l-pulmuni

- jekk qatt kellek jew jekk issa jista' jkun li għandek l-infezzjoni tal-epatite B. Dan minhabba li Dasatinib Accord jista' jwassal sabiex epatite B jerga' jiġi attiv, u f'xi każijiet dan jista' jkun fatali. Il- pazjenti ser jiġu ċcekjati bir-reqqa mit-tabib tagħhom għal sinjali ta' din l-infezzjoni qabel ma tibda l-kura.
- jekk tesperjenza tbenġil, fsada, deni, gheja u konfużjoni meta tiehu Dasatinib Accord, ikkuntatta lit- tabib tiegħek. Dan jista' jkun sinjal ta' ħsara fil-vini/arterji tad-demmm magħruf bħala mikroangjopatia trombotika (TMA).

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

Tfal u adoloxxenti

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

Medicini ohra u Dasatinib Accord

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicina ohra.

Prinċipalment, Dasatinib Accord jiġi mmanigġat mill-fwied. Ċerti medicini jistgħu jinterferixxu mal-effett ta' Dasatinib Accord meta jittieħdu flimkien.

Dawn il-medicini m'għandhomx jintużaw ma' Dasatinib Accord:

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

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

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

Dasatinib Accord ma' ikel u xorb

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

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun tqila, **għid lit-tabib tiegħek minnufih. Dasatinib Accord m'għandux jintuża waqt tqala** sakemm dan ma jkunx assolutament meħtieġ. It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek ir-riskju potenzjali li tiehu Dasatinib Accord matul it-tqala.

Kemm l-irġiel kif ukoll in-nisa li jkunu qegħdin jieħdu Dasatinib Accord jingħataw il-parir li jużaw kontraċezzjoni effettiva matul it-trattament.

Jekk qed tredda', għid lit-tabib tiegħek. Għandek twaqqaf it-treddigh jekk tkun qed tiehu Dasatinib Accord.

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 Accord fih lactose

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

Dasatinib Accord fih isopropyl alcohol

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

3. Kif għandek tiegħu Dasatinib Accord

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

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

Id-dożaġġ għal tfal b'Ph+ ALL huwa bbażat abbażi tal-piż tal-ġisem.

Dasatinib Accord jingħata mill-ħalq darba kuljum fil-forma ta' jew Dasatinib Accord pilloli jew Dasatinib trab għal sospensjoni orali. Dasatinib Accord 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' ssehh 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 Accord 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 Accord 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 dozi ikbar jew iżgħar, jista' jkollok tiegħu kombinazzjonijiet ta' pilloli ta' qawwiet differenti.

Kif għandek tiegħu Dasatinib Accord

Hu l-pilloli tiegħek 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 Accord pilloli jistgħu jittiehdu mal-ikel jew mingħajr l-ikel.

Struzzjonijiet speċjali dwar l-immaniġġar ta' Dasatinib Accord

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

Kemm iddum tiegħu Dasatinib Accord

Hu Dasatinib Accord kuljum sakemm it-tabib jgħidlek biex tieqaf. Kun żgur li tiegħu Dasatinib Accord għat-tul taż-żmien li hemm miktub fir-riċetta.

Jekk tiehu Dasatinib Accord aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu Dasatinib Accord

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu. Hu d-doża skedata li jmiss fil-ħin li jkun imissek toħodha.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

- **Dawn li għejjin jistghu jkunu lkoll sinjali ta' effetti sekondarji serji:**
- jekk għandek uġigh f' sidrek, diffikultà biex tiehu nifs, sogħla u ħass ħażin
- jekk johroġlok **xi demm jew tesperjenza xi tbenġil** mingħajr ma tkun korrett
- jekk issib demm fir-rimettar, fl-ippurgar jew fl-awrina tiegħek, jew jekk ikollok ippurgar iswed
- jekk ikollok **sinjal ta' infezzjoni** bhal deni, kesha qawwija
- jekk ikollok deni, uġigh fil-ħalq jew fil-grizmejn, infafet jew tqaxxir tal-ġilda u/jew tal-membrani mukuži

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

Effetti sekondarji komuni hafna (jistghu 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 tiflahx (dardir, rimettar)
- **Ġilda, xagħar, għajnejn, ġenerali:** raxx tal-ġilda, deni, nefha madwar il-wieċ, l-idejn u s-saqajn, uġigh ta' ras, thossok għajjien jew debboli, fsada
- **Uġigh:** uġigh fil-muskoli (waqt jew wara li twaqqaf il-kura), uġigh fiż-żaqq (addominali)
- **It-testijiet jistghu juru:** għadd baxx ta' platelets tad-demm, għadd baxx ta' ċelloli bojod tad-demm (newtropenja), anemija, fluwidu madwar il-pulmun

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

- **Infezzjonijiet:** pnemonja, infezzjoni bil-virus herpes (inkluż ċitomegalovirus - 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 dgħajef, pressjoni tad-demm għolja, żieda fil-pressjoni tad-demm fil-pulmun, sogħla
- **Problemi diġestivi:** disturbi fl-aptit, disturbi fit-togħma, żaqq (addome) minfuha jew bil-gass, infjammazzjoni tal-kolon, stitikezza, ħruq ta' stonku, ulċeri fil-ħalq, żieda fil-piż, tnaqqis fil-piż, gastrite
- **Ġilda, xagħar, għajnejn, ġenerali:** tingiż tal-ġilda, ħakk, ġilda xotta, akne, infjammazzjoni tal-ġilda, ħsejjes persistenti fil-widnejn, telf ta' xagħar, għaraq eċċessiv, disturb fil-vista (inkluż vista mċajpra u vista ddisturbata), għajnejn xotti, tbenġil, dipressjoni, nuqqas ta' rqad, fwawar, sturdament, kontużjoni (tbenġil), anoreksja, nġhas, edema ġeneralizzata
- **Uġigh:** uġigh fil-ġogi, dgħufija muskolari, uġigh fis-sider, uġigh madwar is-saqajn u l-idejn, kesha, ebusija fil-muskoli u fil-ġogi, spażmu fil-muskoli
- **It-testijiet jistghu juru:** fluwidu madwar il-qalb, fluwidu fil-pulmun, aritmja, newtropenja bid-deni, fsada gastrointestinali, livelli għoljin ta' aċidu uriku fid-demm

Effetti sekondarji mhux komuni (jistghu 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-

demm fil-qalb (angina), pressjoni tad-demmm baxxa, tidjiq tal-passaġġ tal-arja li jista' jikkawża diffikultajiet fit-tehid tan-nifs, azzma, zieda 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 jitlegħu fil-gerżuma)
- **Ġilda, xagħar, għajn, ġenerali:** reazzjoni allergika inkluż infafet sensitivi, ħomor fuq il-ġilda (eritema nodosum), ansjetà, konfużjoni, tibdil fil-burdata, aptit sesswali mnaqqas, hażen, roġha, infjammazzjoni tal-għajnejn li tikkawża ħmura jew uġiġħ, 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, zieda fid-dmugħ, disturb fil-kulur tal-ġilda, infjammazzjoni tat-tessut grass taht 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, dgħufija 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, nefha fil-ġilda fi kwalunkwe post fil-ġisem
- **Uġiġħ:** infjammazzjoni tal-vina li tista' tikkawża ħmura, sensitività u nefha, infjammazzjoni tat-tendini
- **Mohħ:** telf tal-memorja
- **It-testijiet jistgħu juru:** riżultati ta' testijiet tad-demmm mhux normali u possibbilment funzjoni indebolita tal-kliwi 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, fosfokinażi tal-kreatina miżjuda (enzima li tinstab prinċipalment fil-qalb, fil-mohħ u fil-muskoli skeletali), zieda fit-troponin (enzima li tinstab prinċipalment fil-qalb u fil-muskoli skeletali), zieda fil-gamma-glutamyltransferase (enzima li tinstab prinċipalment fil-fwied), fluwidu li jidher bħal ħalib madwar il-pulmun (chylothorax)

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, għbir 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-kliwi, dijabete
- **Ġilda, xagħar, 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, korrimment, infjammazzjoni tal-vini fil-ġilda, fibrozi tal-ġilda
- **Mohħ:** puplesija, episodju temporanju ta' disfunzjoni newroloġika kkawżata minn telf ta' fluss tad-demmm, paralizi tan-nervituri tal-wieċ, dimenzja
- **Sistema immuni:** reazzjoni allergika severa
- **Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi:** fużjoni mdewma tat-truf fit-tond li jiffurmaw il-ġogi (epifizijiet); tkabbir aktar bil-mod jew imdewwem

Effetti sekondarji ohra li kienu rrappurtati 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-kliewi b'sintomi li jinkludu edima u riżultati ta' testijiet tal-laboratorju anormali bħal proteina fl-awrina u livell baxx ta' proteina fid-demm
- Ħsara fil-vini/arterji tad-demm magħrufa bħala mikroangjopatija trombotika (TMA), inkluż tnaqqis fl-ghadd ta' ċelloli ħomor tad-demm, tnaqqis fil-plejtlits, u formazzjoni ta' emboli

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif tahzen Dasatinib Accord

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-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jghinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Dasatinib Accord

- 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.
- Is-sustanzi l-oħra huma:
 - *Qalba tal-pillola:* lactose monohydrate (ara sezzjoni 2 "Dasatinib Accord 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 Accord u l-kontenut tal-pakkett

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

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

Dasatinib Accord 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 Accord 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-ahhar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini:

<http://www.ema.europa.eu>.