

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Dasatinib Accord Healthcare 20 mg pilloli miksija b'rita

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

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha madwar 25 mg ta' lactose.

Dasatinib Accord Healthcare 50 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha dasatinib monohydrate ekwivalenti għal 50 mg ta' dasatinib

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha madwar 62 mg ta' lactose.

Dasatinib Accord Healthcare 70 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha dasatinib monohydrate ekwivalenti għal 70 mg ta' dasatinib.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha madwar 87 mg ta' lactose.

Dasatinib Accord Healthcare 80 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha dasatinib monohydrate ekwivalenti għal 80 mg ta' dasatinib.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha madwar 100 mg ta' lactose.

Dasatinib Accord Healthcare 100 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha dasatinib monohydrate ekwivalenti għal 100 mg ta' dasatinib.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha madwar 125 mg ta' lactose.

Dasatinib Accord Healthcare 140 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha dasatinib monohydrate ekwivalenti għal 140 mg ta' dasatinib.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha madwar 175 mg ta' lactose.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Dasatinib Accord Healthcare 20 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita, tvarja minn bajda għal offwajt, bikonvessa, f'forma tonda ta' madwar 5.5 mm, b'"TVI" imnaqqxa fuq naħa waħda u xejn fuq in-naħa l-oħra.

Dasatinib Accord Healthcare 50 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita, tvarja minn bajda għal offwajt, bikonvessa, f'forma ovali ta' madwar 10.70 x 5.70, b'"IV2" imnaqqxa fuq naħa waħda u xejn fuq in-naħa l-oħra.

Dasatinib Accord Healthcare 70 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita, tvarja minn bajda għal offwajt, bikonvessa, f'forma tonda ta' madwar 8.7 mm, b'"IV3" imnaqqxa fuq naħa waħda u xejn fuq in-naħa l-oħra.

Dasatinib Accord Healthcare 80 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita, tvarja minn bajda għal offwajt, bikonvessa, f'forma triangolari ta' madwar 10.20 x 9.95 mm, b'"IV4" imnaqqxa fuq naħa waħda u xejn fuq in-naħa l-oħra.

Dasatinib Accord Healthcare 100 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita, tvarja minn bajda għal offwajt, bikonvessa, f'forma ovali ta' madwar 14.70 x 7.10 mm, b'"IV5" imnaqqxa fuq naħa waħda u xejn fuq in-naħa l-oħra.

Dasatinib Accord Healthcare 140 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita, tvarja minn bajda għal offwajt, bikonvessa, f'forma tonda ta' madwar 10.9 mm, b'"IV6" imnaqqxa fuq naħa waħda u xejn fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożoloġija

Pazjenti adulti

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

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

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

Id-doża għat-tfal u għall-adolexxenti huwa abbażi l-piż tal-ġisem (ara Tabella 1). Dasatinib jingħata mill-ħalq darba kuljum fil-forma ta' jew dasatinib pilloli miksija b'rita jew dasatinib 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 it-tnaqqis

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

Dasatinib Accord Healthcare 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 Healthcare pilloli jew il-pazjenti li ma jistgħux jibilgħu l-pilloli u li jixtiequ jaqilbu mill-pilloli għas- sospensjoni orali, jistgħu jagħmlu dan, diment li jiġu segwiti r-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ korretti għad-dożaġġ.

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

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

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

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

It-tul tat-trattament

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

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

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

Żieda fid-doża

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

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

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

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

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

Aġġustamenti tad-doża għal reazzjonijiet avversi

Majelosuppressjoni

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

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

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

Adulti b'CML ta' fażi kronika (doża tal-bidu 100 mg darba kuljum)	ANC < 0.5 x 10 ⁹ /L u/jew platelets < 50 x 10 ⁹ /L	1. Waqqaf it-trattament sakemm ANC ≥ 1.0 x 10⁹/L u platelets ≥ 50 x 10⁹/L. 2. Erga' ibda t-trattament bid-doża originali tal-bidu. 3. Jekk platelets < 25 x 10⁹/L u/jew ikun hemm rikorrenza ta' ANC ta' < 0.5 x 10⁹/L għal > 7 ġranet, irrepiti numru 1 u erga' ibda t-trattament b'doża mnaqqsa ta' 80 mg darba kuljum għat-tieni episodju. Għat-tielet episodju, kompli naqqas id-doża għal 50 mg darba kuljum (għal pazjenti ddiġanjostikati għall-ewwel darba) jew waqqaf it-trattament (għal pazjenti li huma reżistenti jew intolleranti għal terapija fil-passat li tinkludi imatinib).
Adulti b'CML u Ph+ ALL b'fażi aċċellerata u splussiva (doża tal-bidu 140 mg darbta 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, irrepiti numru 1 u erga' ibda t-trattament b'doża mnaqqsa ta' 100 mg darba kuljum (it-tieni episodju) jew 80 mg darba kuljum (it-tielet episodju). 4. Jekk iċ-ċitopenja tkun relatata ma' lewkimja, ikkunsidra żieda fid-doża sa 180 mg darba kuljum.

ANC: għadd assolut ta' newtrofili

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

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

ANC: għadd assolut ta' newtrofili

*doża ta' pilloli aktar baxxa mhijiex disponibbli

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

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

Reazzjonijiet avversi mhux ematologiċi

Jekk tiżviluppa reazzjoni avversa moderata mhux ematologika 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 ematologika ta' grad 3 jew 4 b'dasatinib, irid jitwaqqaf it-trattament sakemm ir-reazzjoni avversa tkun giet solvuta. Minn hemm 'il quddiem, it-trattament jista' jerga' jinbeda skont il-htieġa b'doża mnaqqsa, jiddependi fuq kemm kienet severa ir-reazzjoni avversa. Għal pazjenti b'CML fil-fażi kronika, li rċivew 100 mg darba kuljum, tnaqqis fid-doża għal 80 mg darba kuljum bi tnaqqis addizzjonali minn 80 mg darba kuljum għal 50 mg darba kuljum, jekk meħtieġ, hu rakkomandat. Għal pazjenti b'CML fil-fażi avvanzata jew

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

Effużjoni plewrali

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

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

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

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

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

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

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

Indeboliment renali

Ma sarux studji kliniċi b'dasatinib f'pazjenti b'funzjoni renali imnaqqsa (l-istudju fuq pazjenti ddijanostikati għall-ewwel darba b'CML fil-fażi kronika eskluda pazjenti b'konċentrazzjoni ta' kreatinina fis-serum ta' >3 darbiet tal-ogħla limitu tal-medda normali, u studji fuq pazjenti b'CML fil-fażi kronika b'reżistenza jew intolleranza għal terapija b'imatinib fil-passat eskluda pazjenti b'konċentrazzjoni tal-kreatinina fis-serum >1.5 darbiet l-ogħla limitu tal-medda normali). Minhabba li t-tneħħija mill-kliewi ta' dasatinib u tal-metaboliti tiegħu hija <4 %, mhux mistenni li jkun hemm tnaqqis fit-tneħħija totali mill-ġisem f'pazjenti b'insuffiċjenza renali.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Dasatinib Accord Healthcare għandu jingħata mill-halq.

Il-pilloli miksija b'rita m'għandhomx jifarrku, jinqasmu jew jintmagħdu biex tinżamm konsistenza fid-dożaġġ u jitnaqqas ir-riskju tal-esponiment dermal; dawn għandhom jinbelgħu ssaħ. 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 ssaħ. 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 ssaħ. Dasatinib Accord Healthcare jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta u għandhom jittiehdu b'mod konsistenti filgħodu jew filgħaxija (ara sezzjoni 5.2). Dasatinib Accord Healthcare m'għandux jittiehed mal-grejpfrut jew mal- meraq tal-grejpfrut (ara sezzjoni 4.5).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Interazzjonijiet klinikalment rilevanti

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

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

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

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

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

Reazzjonijiet avversi importanti

Majelosuppressjoni

It-trattament b'dasatinib hu assoċjat ma' anemija, newtropenja u tromboċitopenja. L-okkorrenza tagħhom hija aktar kmieni u aktar frekwenti f'pazjenti b'CML jew Ph+ ALL f'fażi avvanzata milli b'CML b'fażi kronika. F'pazjenti adulti b'CML f'fażi avvanzata jew b'Ph+ ALL ikkurati b'dasatinib bħala monoterapija, l-għadd tad-demem sħiħ (CBCs) għandu jsir kull ġimgħa għall-ewwel xahrejn, imbagħad darba fix-xahar wara dan, jew skont kif ikun indikat klinikament. F'pazjenti adulti u pejdatriċi b'CML ta' fażi kronika, l-għadd tad-demem sħiħ għandu jitwettaq kull ġimagħtejn għal 12- il ġimgħa, imbagħad kull 3 xhur wara dan jew kif ikun klinikament indikat. F'pazjenti pedjatriċi b'Ph+ ALL ikkurati b'dasatinib flimkien ma' kimoterapija, is-CBCs għandu jitwettaq qabel il-bidu ta' kull blokka ta' kimoterapija u kif ikun indikat klinikament. Waqt il-blokok ta' konsolidazzjoni ta' kimoterapija, is-CBCs għandu jitwettaq 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-faży kronika (n = 548), 5 pazjenti (1 %) li kienu qed jirċievu dasatinib kellhom emorraġija ta' grad 3 jew 4. Fi studji kliniċi f'pazjenti b'CML f'faży avvanzata li kienu qegħdin jirċievu d-doża rakkomandata ta' dasatinib (n = 304), emorraġija severa tas-sistema nervuża ċentrali (CNS) ġrat f'1 % tal-pazjenti. Każ wiehed kien fatali u kien assoċjat ma' Kriterji ta' Tossicità Komuni (CTC) tromboċitopenja tar-4 grad. F'6 % tal-pazjenti b'CML f'faży avvanzata kien hemm emorraġija gastrointestinali ta' grad 3 jew 4 u ġeneralment kellhom bżonn iwaqqfu l-kura u ssirilhom trasfużjoni. Emorraġiji oħrajn ta' grad 3 jew 4 seħħew fi 2 % tal-pazjenti b'CML f'faży avvanzata. Il-biċċa l-kbira ta' reazzjonijiet avversi ta' fsada f'dawn il-pazjenti kienu tipikament assoċjati ma' tromboċitopenja ta' grad 3 jew 4 (ara sezzjoni 4.8). Flimkien ma' dan, assaġġi ta' plejlits *in vitro* u *in vivo* jissuggerixxu li t-trattament b'dasatinib jaffettwa b'mod 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' Faży III fuq pazjenti ddijanostikati għall-ewwel darba b'CML fil-faży kronika, żamma ta' fluwidu ta' grad 3 jew 4 kienet irrappurtata fi 13-il pazjent (5 %) fil-grupp ta' kura b'dasatinib u f'2 pazjenti (1 %) fil-grupp ta' kura b'imatinib wara minimu ta' 60 xahar ta' follow-up (ara sezzjoni 4.8). Fil-pazjenti kollha kkurati b'dasatinib li kellhom CML fil-faży kronika, żamma severa ta' fluwidu seħħet fi 32 pazjent (6 %) li kienu qegħdin jirċievu dasatinib fid-doża rakkomandata (n = 548). Fi studji kliniċi f'pazjenti b'CML f'faży avvanzata jew b'Ph+ ALL li kienu qegħdin jirċievu dasatinib bid-doża rakkomandata (n = 304), retenzjoni tal-fluwidi ta' grad 3 jew 4 giet irrappurtata fi 8 % tal-pazjenti, inkluż effużjoni plewrali u perikardjali ta' grad 3 jew 4 rrappurtati 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 rrappurtati 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'apoġġ li jinkludu pilloli diuretici u korsijiet qosra ta' steroidi (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. Ġew ukoll irrappurtati każijiet ta' chylothorax b'pazjenti li jkollhom effużjoni plewrali (ara sezzjoni 4.8).

Pressjoni għolja arterjali pulmonari (PAH)

PAH (pressjoni għolja arterjali pulmonari pre-kapillari kkonfermata b'katiterizzazzjoni tal-parti l-leminija tal-qalb) għet irrapportata f'assoċjazzjoni ma' kura b'dasatinib (ara sezzjoni 4.8). F'dawn il-każijiet, il-PAH għet irrapportata 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 għejja wara l-bidu tal-kura għandhom jiġu evalwati għal etjologiji komuni inkluż effużjoni plewrali, edema pulmonari, anemija jew infiltrazzjoni tal-pulmun. Skont ir-rakkomandazzjonijiet għall-ġestjoni ta' reazzjonijiet avversi mhux ematoloġiċi (ara sezzjoni 4.2) matul din l-evalwazzjoni, id-doża ta' dasatinib għandha titnaqqas jew inkella l-kura għandha titwaqqaf. Jekk ma tinstab ebda spjegazzjoni, jew jekk ma jkun hemm ebda titjib bi tnaqqis jew waqfien tad-doża, għandha tiġi kkunsidrata d-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 emodinamiċi u kliniċi għe osservat f'pazjenti kkurati b'dasatinib wara l-waqfien tal-kura b'dasatinib.

Titwil tal-QT

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

Mill-2,182 pazjent b'reżistenza jew intolleranza għal terapija b'imatinib fil-passat li rċiew dasatinib fl-istudji kliniċi, 15 (1%) kellhom titwil tal-QTc rrappurtat bħala reazzjoni avversa. Wiehied 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 iddijanjożikat 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 uġiġ fis-sider, qtugħ ta' nifs, u dijaforesi.

Jekk jiżviluppaw sinjali jew sintomi kliniċi, it-tobba huma rakkomandati li jinterrompu l-ġoti ta' u jikkunsidraw il-htieġa għal trattament speċifiku ta' CML alternattiv. Wara l-fejqa, għandha ssir evalwazzjoni funzjonali qabel ma titkompli l-kura b'dasatinib. Dasatinib jista' jitkompli fid-doża oriġinali għal reazzjonijiet avversi hfief/moderati (≤grad 2) u jitkompli 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), inkluzi 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, inkluzi 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 titkompli.

Riattivazzjoni tal-epatite B

Sehhet riattivazzjoni tal-epatite B f'pazjenti li huma portaturi kroniċi ta' dan il-virus wara li dawn il-pazjenti rċewew 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. 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 jehtiegu l-kura b'dasatinib għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi tal-infezzjoni attiva tal-HBV waqt il-kura u għal diversi xhur wara li tintemm il-kura (ara sezzjoni 4.8).

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

Fi provi pedjatriċi ta' dasatinib f'pazjenti pedjatriċi b'Ph+ CML-CP reżistenti/intolleranti għal imatinib u f'pazjenti pedjatriċi b'Ph+ CML-CP li qatt ma kienu rċewew 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 wiehed 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 jehtiegu 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 f'pazjenti pedjatriċi ttrattati b'dasatinib fil-provi kliniċi (ara sezzjoni 4.8). Wara massimu ta' sentejn ta' trattament, ġiet osservata xejra ta' tnaqqis fl-għoli mistenni, bl-istess grad daqs dak osservat bl-użu tal-kimoterapija biss, mingħajr impatt fuq il-piż mistenni u l-BMI u mingħajr assoċjazzjoni mal-anormalitajiet tal-ormoni jew parametri oħra tal-laboratorju. Huwa rakkomandat il-monitoraġġ tat-tkabbir u l-iżvilupp tal-għadam f'pazjenti pedjatriċi.

Eċċipjenti

Lactose

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

Sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola miksija b'rita, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

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 mwahħlin 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 jinduċi b'mod qawwi CYP3A4, l-AUC ta' dasatinib naqset bi 82 %. Prodotti mediċinali oħra li jstimolaw l-attività ta' CYP3A4 (eż. dexamethazone, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital jew preparazzjonijiet li għejjin 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 jinduċi b'mod qawwi CYP3A4 flimkien ma' dasatinib mhuwiex rakkomandat. F'pazjenti li jkollhom bżonn rifampicin jew xi sustanza li tinduċi CYP3A4, għandhom jintużaw prodotti mediċinali alternattivi b'inqas potenzjal li jinduċi l-eżżima. L-użu konkomitanti ta' dexamethasone, induttur dgħajef ta' CYP3A4, ma' dasatinib, għe permess; l-AUC ta' dasatinib hija prevista li titnaqqas b'madwar 25 % bl-użu konkomitanti ta' dexamethasone, li aktarx ma jkunx klinikament sinifikanti.

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

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

Antaċidi

Tagħrif mhux kliniku juri li s-solubilità ta' dasatinib tiddependi fuq il-pH. F'individwi b'saħħithom, l-użu tal-antaċidi aluminium hydroxide/magnesium hydroxide flimkien ma' dasatinib naqqas l-AUC ta' doża waħda ta' dasatinib b'55 % u C_{max} bi 58 %. Madankollu, meta ngħataw antaċidi sagħtejn qabel doża waħda ta' dasatinib, ma għew 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 indici 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 ħlief 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 titredda' ma jistax jiġi eskluż. It-treddigh irid jitwaqqaf waqt it-trattament b'Dasatinib Accord Healthcare.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

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

Il-maġġoranza tal-pazjenti ttrattati b'dasatinib esperjenzaw xi reazzjonijiet avversi f'xi 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 b'dasatinib b'CML-CP, 2 (1.5 %) esperjenzaw reazzjonijiet avversi li wasslu għal twaqqif tal-kura.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin, li jeskludu anormalitajiet tal-laboratorju, kienu 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 5). Dawn ir-reazzjonijiet huma pprezentati skont il-klassi tal-organi tas-sistema tal-ġisem u skont il-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni (≥1/10); komuni (≥1/100 sa <1/10); mhux komuni (≥1/1,000 sa <1/100); rari (≥ 1/10,000 sa < 1/1,000); mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli wara t-tqegħid fis-suq). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, b'dawk l-aktar serji mniżżlin l-ewwel.

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

Infazzjonijiet u infestazzjonijiet	
<i>Komuni hafna</i>	infazzjoni (li tinkludi infazzjoni batterika, virali, fungali, mhux speċifikata)
<i>Komuni</i>	pnewmonja (li tinkludi pnewmonja batterika, virali, u fungali), infazzjoni/infjammazzjoni fl-apparat fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju, infazzjoni bil-virus tal-herpes (inkluż ċitomegalovirus - CMV), infazzjoni 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, newtrogenija, tromboċitopenija)
<i>Komuni</i>	newtrogenija bid-deni
<i>Mhux komuni</i>	limfodenopatija, limfopenija
<i>Rari</i>	aplasija pura taċ-ċelluli ħomor
Disturbi fis-sistema immuni	
<i>Mhux komuni</i>	sensittività eċċessiva (li tinkludi eritema nodosum)
<i>Rari</i>	xokk anafilattiku
Disturbi fis-sistema endokrinarja	
<i>Mhux komuni</i>	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 patologiku, tnaqqis fil-libido
Disturbi fis-sistema nervuża	
<i>Komuni hafna</i>	uġiġħ ta' ras
<i>Komuni</i>	newropatija (li tinkludi newropatija periferali), sturdament, indeboliment fis-sens tat- toġhma, nġhas
<i>Mhux komuni</i>	ħrug 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), ġhajnejn 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 mijokardjaku, (li tinkludi riżultati fatali)*, elettrokardjogramm li juri titwil fil- QT*, perikardite, aritmija ventrikulari (li tinkludi takikardija ventrikulari), angina pectoris, kardjomegalija, T wave abnormali fuq l-elettrokardjogramma, żieda fit-troponin
<i>Rari</i>	cor pulmonale, mijokardite, sindrome koronarju akut, waqfien tal-qalb, titwil tal-PR fuq l-elettrokardjogramma, mard tal-arterji koronarji, plewroperikardite
<i>Mhux magħrufa</i>	fibrillazzjoni atrijsali/taħbit mghaġel atrijsali
Disturbi vaskulari	
<i>Komuni hafna</i>	emorraġija* ^d
<i>Komuni</i>	pressjoni għolja, fwawar
<i>Mhux komuni</i>	pressjoni tad-demem baxxa hafna, tromboflebite profonda, trombozi
<i>Rari</i>	trombozi fil-vini fondi, emboliżmu, livedo reticularis
<i>Mhux magħruf</i>	mikroangjopatija trombotika
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
<i>Komuni hafna</i>	tnixxija ta' likwidu mill-plewra*, 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 hafna</i>	dijarea, rimettar, stitikezza, tqalligh, uġiġh addominali
<i>Komuni</i>	ħruġ ta' demem gastro-intestinali*, 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 gastro-intestinali fin-naħa ta' fuq, esofagite, axxite*, qasma anali, problemi biex tibla', mard ta' rifluss gastroesofagali
<i>Rari</i>	gastroenteropatija li titlef il-proteini, sadd ta' l-intestini, fistla anali
<i>Mhux magħrufa</i>	emorraġija gastro-intestinali fatali*
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
<i>Mhux komuni</i>	epatite, koleċistite, kolestasi
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
<i>Komuni hafna</i>	raxx tal-ġilda ^e
<i>Komuni</i>	alopecija, 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-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	
<i>Komuni hafna</i>	uġiġh muskoloskelettriċi ^g
<i>Komuni</i>	artralġja, majalġja, dgħjufija fil-muskoli, ebusija muskoloskeletali, spażmi fil-muskoli

<i>Mhux komuni</i>	rabdomijolosi, osteonekrozi, infjammazzjoni tal-muskoli, tendonite, artrite
<i>Rari</i>	fużjoni mdewma ta' epifizijiet, ^h dizabilità fit-tkabbir ^h
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinaria	
<i>Mhux komuni</i>	indeboliment tal-kliewi (li jinkludi insuffiċjenza renali), frekwenza urinaria, proteinurija
<i>Mhux magħrufa</i>	sindrome nefrotiku
Kondizzjonijiet ta' waqt it-tqala, il-ħlas u wara l-ħlas	
<i>Rari</i>	Abort
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
<i>Mhux komuni</i>	ginekomastija, disturb mestrwali
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
<i>Komuni ħafna</i>	edima periferali ⁱ , għeja kbira, deni, edima fil-wieċ ^j
<i>Komuni</i>	astenja, uġiġħ, uġiġħ fis-sider, edema ġeneralizzata ^{*k} , tertir ta' bard
<i>Mhux komuni</i>	telqa, edima superfiċjali oħra ^l
<i>Rari</i>	disturb fil-mod kif timxi
Investigazzjonijiet	
<i>Komuni</i>	tnaqqis fil-piż, żieda fil-piż
<i>Mhux komuni</i>	żieda tal-creatine phosphokinase fid-demem, żieda fil-gamma-glutamyltransferase
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	
<i>Komuni</i>	Kontużjoni

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

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

^c Jinkludi żieda fil-peptide natrijoretiku fil-moħħ, disfunzjoni ventrikulari, disfunzjoni fil-ventrikolu tax-xellug, disfunzjoni fil-ventrikolu tal-lemin, insuffiċjenza kardijaka, insuffiċjenza akuta tal-qalb, insuffiċjenza kronika tal-qalb, attakk kongestiv tal-qalb, kardjomijopatiya, kardjomijopatiya 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 ventrikolari.

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

^e Jinkludi eruzzjoni minhabba l-medicina, eritema, eritema multiforme, eritrosi, raxx bil-qxur, eritema ġeneralizzata, raxx ġenitali, raxx minhabba s-sħana, milia, milijaria, 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-ambitu ta' wara t-tqegħid fis-suq, ġew irrapportati każijiet individwali tas-sindrome ta' Stevens-Johnson. Ma setax jiġi stabbilit jekk dawn ir-reazzjonijiet avversi mukokutanji kinux relatati direttament ma' dasatinib jew ma' prodott medikinali li ngħata fl-istess hin.

^g Ġie rrapportat uġiġħ muskuloskeletaliku 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-ġhajnejn, nefha fl-ġhajnejn, edima fil-kappell tal-ġhajnejn, edima fil-wieċ, edima fix-xufftejn, edima makulari, edima fil-ħalq, 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-inċiżjoni, 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 b'dasatinib hi assoċjata ma' anemija, newtopenija u trombocitopenija. 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).

Emorragija

Reazzjonijiet avversi ta' emorragija relatati mal-medicina, li jvarjaw minn tbengil u epistassi sa emorragija 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 bħal effużjoni plewrali, axxite, edima pulmonari u effużjoni perikardijaka bi jew mingħajr edima superficjali jistgħu jiġu deskritti b'mod kollettiv bħala "żamma ta' fluwidu". Fl-istudju dwar CML fil-fażi kronika li tkun għadha kif ġiet iddijanostikata wara minimu ta' 60 xahar ta' follow-up, reazzjonijiet avversi ta' żamma ta' fluwidu relatati ma' dasatinib kienu jinkludu effużjoni plewrali (28 %), edima superficjali (14 %), pressjoni għolja pulmonari (5 %), edima ġeneralizzata (4 %), u effużjoni perikardijaka (4 %). Insuffiċjenza kongestiva tal-qalb/disfunzjoni tal-qalb u edima pulmonari kienu rrapportati f' <2 % tal-pazjenti.

Ir-rata kumulattiva ta' effużjoni plewrali relatata ma' dasatinib (il-grad kollha) maż-żmien kienet ta' 10 % wara 12-il xahar, 14 % wara 24 xahar, 19 % wara 36 xahar, 24 % wara 48 xahar u 28 % wara 60 xahar. Total ta' 46 pazjent li 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 riversibbli u ġestita bl-interruzzjoni tal-kura b'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 toracentesi terapewtika.

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

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

Ġew irrappurtati każijiet ta' chylothorax f'pazjenti li jkollhom effużjoni plewrali. Xi każijiet ta' chylothorax ġew solvuti mat-twaqqif, l-interruzzjoni, jew it-tnaqqis fid-doża ta' dasatinib, iżda l-maġġoranza tal-każijiet kienu jeħtieġu trattament addizzjonali.

Pressjoni għolja arterjali pulmonari (PAH)

PAH (pressjoni għolja pulmonari pre-kapillari kkonfermata b'kateterizzazzjoni tal-parti l-lemnija tal-qalb) ġiet irrapportata f'assoċjazzjoni ma' espożizzjoni għal dasatinib. F'dawn il-każijiet, il-PAH ġiet irrapportata wara l-bidu tat-terapija b'dasatinib, inkluż wara aktar minn sena ta' kura. Pazjenti b'PAH irrapportati matul kura b'dasatinib spiss kienu qegħdin 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 b'dasatinib, kellu QTcF ta' >500 msec wara minimu ta' 12-il xahar ta' follow-up (ara sezzjoni 4.4). L-ebda pazjent addizzjonali ma ġie 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-hin 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 rċivew dasatinib fl-istudji kliniċi, 15 (1 %) kellhom titwil tal- QTc 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 b'dasatinib 100 mg darba kuljum milli f'dawk kkurati b'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 taħt). 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 rrappurtati fid-doża tal-bidu rakkomandata ta' 100 mg darba kuljum huma murija f'Tabella 6a.

Tabella 6a: Reazzjonijiet avversi magħżula rrappurtati 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 superficjali	18	0	21	0	22	0
Effużjoni plewrali	18	2	24	4	28	5
Edima ġeneralizzata	3	0	4	0	4	0
Effużjoni perikardijaka	2	1	2	1	3	1
Edima 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 rrappurtati 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 rrappurtati fid-doża tal-bidu rakkomandata ta' 140 mg darba kuljum huma murija f'Tabella 6b. Ġiet studjat ukoll kors ta' 70 mg darbtejn kuljum. Il-kors ta' 140 mg darba kuljum wera

profil ta' effikaċja komparabbli mal-kors ta' 70 mg darbtejn kuljum iżda profil tas-sigurtà aktar favorevoli.

Tabella 6b: Reazzjonijiet avversi magħżula rrappurtati 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 3/4
	Perċentwal (%) ta' pazjenti	
Dijarea	28	3
Żamma ta' fluwidu	33	7
Edima superficjali	15	< 1
Effużjoni plewrali	20	6
Edima ġeneralizzata	2	0
Insuffiċjenza kongestiva	1	0
talqalb/disfunzjoni tal-qalb ^b		
Effużjoni perikardijaka	2	1
Edima pulmonari	1	1
Emorraġija	23	8
Fsada gastrointestinali	8	6

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

^b Tinkludi disfunzjoni ventrikulari, insuffiċjenza tal-qalb, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, kardjomijopatia, kardjomijopatia 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 rċew dasatinib flimkien ma' kemoterapija fuq reġimen ta' dożaġġ kontinwu. Fi studju ta' appoġġ, ta' 55 pazjent pedjatriku, 35 rċew dasatinib flimkien ma' kimoterapija fuq reġimen ta' dożaġġ mhux kontinwu (ġimagħtejn fuq il-kura segwiti minn ġimgħa sa ġimagħtejn mingħajr kura) u 20 irċew dasatinib flimkien ma' kimoterapija fuq reġimen tad-dożaġġ kontinwu. Fost il-126 pazjent pedjatriku b'Ph+ ALL ikkurati b'dasatinib fuq reġimen ta' dożaġġ kontinwu, it-tul medjan tat-terapija kien ta' 23.6 xhur (medda 1.4 sa 33 xahar).

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

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

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

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

Anormalitajiet tat-testijiet tal-laboratorju

Ematoloġija

Fl-istudju ta' Fażi III f'pazjenti ddijanostikati għall-ewwel darba b'CML fil-fażi kronika, l-anormalitajiet tal-laboratorju ta' grad 3 jew 4, li ġejjin kienu rrapportati wara minimu ta' 12-il xahar ta' follow-up f'pazjenti li kienu qed jiehdu 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 b'dasatinib u li kienu ddijanostikati 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 8.

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

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

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

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

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

Gradi CTC: 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 inkluz: 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 sehh wara waqfien mid-doża għal żmien qasir u/jew tnaqqis u twaqqif permanenti tat-trattament sehh f'5 % tal-pazjenti. Il-parti l-kbira tal-pazjenti komplew it-trattament mingħajr aktar evidenza ta' majelosuppressjoni.

Bijokimika

Fl-istudju kliniku fuq pazjenti ddijanostikati għall-ewwel darba b'CML fil-fażi kronika, kienet irrappurtata ipofosfatemija ta' grad 3 jew 4 f'4 % tal-pazjenti kkurati b'dasatinib u židiet ta' grad 3 jew 4 ta' transaminases, kreatinina, u bilirubina kienu rrapportati f' ≤ 1 % tal-pazjenti wara minimu ta' 12-il xahar ta' follow-up. Wara minimu ta' 60 xahar ta' follow-up ir-rata kumulattiva ta' ipofosfatemija ta' grad 3 jew 4 kienet ta' 7 %, 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 b'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 ġiet 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 ttrattati b'dasatinib li kellhom livelli normali tal-linja bazi sofwew ipokalcemija 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 ipokalcemija ta' grad 3 jew 4 spiss fiequ b'supplimentazzjoni orali ta' calcium. Ipokalcemija, 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 tizdied 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' dasatinib mogħti fimkien ma' kimoterapija fil-pazjenti pedjatriċi b'Ph+ ALL kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' dasatinib fl-adulti u l-effetti mistennija tal-kimoterapija, bl-eċċezzjoni ta' rata aktar baxxa ta' effużjoni plewrali fil-pazjenti pedjatriċi meta mqabbel mal-adulti.

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

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

Popolazzjoni speċjali

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw 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 ġimgha kienet irrappurtata f'żewġ pazjenti, li t-tnejn żviluppaw tnaqqis sinifikanti fl-għadd tal-plejlits. 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 Proprietajiet 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 PDGFR. 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-eżima BCR-ABL.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

In vitro, idasatinib hu attiv f'linji ta' ċelluli bil-lewkimja li jirrappreżentaw varjanti ta' mard sensitiv u rezistenti għal imatinib. Dawn l-istudji mhux kliniċi juru li dasatinib jista' jgħleb 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.

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

Effikaċja klinika u sigurtà

Fl-istudju ta' Fażi I, ir-risponsi 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.

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

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

L-effikaċja ta' dasatinib hi bbażata fuq rati ta' risponsi ematoloġiċi u ċitogenetiċi.

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

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

CML ta' fażi kronika - Iddiġanjostikata għall-ewwel darba

Studju internazzjonali, open-label, multicentru, komparattiv, ta' Fażi III li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, twettaq fuq pazjenti adulti li kienu ddiġanjostikati għall-ewwel darba b'CML fil-fażi kronika. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu jew 100 mg dasatinib darba kuljum jew 400 mg imatinib darba kuljum. Il-punt aħħari primarju kien ir-rata ta' rispons ċitogeniku sħiħ ikkonfermat (cCCyR) fi żmien 12-il xahar. Il-punti aħħarin sekondarji kienu jinkludu ż-żmien f'cCCyR (kejl ta'

kemm idum ir-rispons), iż-żmien għal cCCyR, rata ta' rispons molekulari maġġuri (MMR), iż-żmien għal MMR, sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) u sopravivenza totali (OS). Riżultati rilevanti oħrajn dwar l-effikaċja kienu jinkludu CCyR u rati ta' rispons molekulari sħiħ (CMR). L-istudju għadu għaddej.

Total ta' 519-il pazjent intgħażlu b'mod każwali għal grupp ta' kura: 259 biex jirċievu dasatinib u 260 biex jirċievu imatinib. Il-karatteristiċi tal-linja bażi kienu b'bilanċjati tajjeb bejn iż-żewġ grupp ta' kura fir-rigward tal-età (il-medjan tal-età kien ta' 46 sena għall-grupp ta' dasatinib u 49 sena għall-grupp ta' imatinib b'10 % u 11 % tal-pazjenti li kellhom 65 sena jew aktar, rispettivament), sess (nisa 44 % u 37 %, rispettivament), u razza (Kawkasi 51 % u 55 %; Asjatiċi 42 % u 37 %, rispettivament). Fil-linja bażi, id-distribuzzjoni tal-Puntegġi Hasford kienet simili fil-gruppi ta' kura ta' dasatinib u imatinib (riskju baxx: 33 % u 34 %; riskju intermedju 48 % u 47 %; riskju għoli: 19 % u 19 %, rispettivament).

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

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

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

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

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

	dasatinib n= 259	imatinib n= 260	valur p
Rata ta' rispons (95 % CI)			
Rispons ċitoġeniku fi żmien			
12-il xahar			
cCCyR ^a	76.8 % (71.2–81.8)	66.2% (60.1-71.9)	p <0.007*
CCyR ^b	85.3 % (80.4-89.4)	73.5% (67.7-78.7)	—
fi żmien 24 xahar			
cCCyR ^a	80.3 %	74.2%	—
CCyR ^b	87.3%	82.3%	—
fi żmien 36 xahar			
cCCyR ^a	82.6%	77.3%	—
CCyR ^b	88.0%	83.5%	—
fi żmien 48 xahar			
cCCyR ^a	82.6%	78.5%	—
CCyR ^b	87.6%	83.8%	—
fi żmien 60 xahar			
cCCyR ^a	83.0%	78.5%	—
CCyR ^b	88.0%	83.8%	—
Rispons molekulari maġġuri^c			
12-il xahar	52.1% (45.9-58.3)	33.8% (28.1-39.9)	p <0.00003*
24 xahar	64.5% (58.3-70.3)	50% (43.8-56.2)	—
36 xahar	69.1% (63.1-74.7)	56.2% (49.9-62.3)	—
48 xahar	75.7% (70.0-80.8)	62.7% (56.5-68.6)	—
60 xahar	76.4% (70.8-81.5)	64.2% (58.1-70.1)	p = 0.0021

	dasatinib n= 259	imatinib n= 260	valur p
Rata ta' rispons (95 % CI)			
Proporzjon ta' periklu (HR) fi żmien 12-il xahar (99.99 % CI)			
Żmien għal cCCyR	1.55 (1.0-2.3)		p <0.0001*
Żmien għal MMR	2.01 (1.2-3.4)		p <0.0001*
Durabilità ta' cCCyR	0.7 (0.4-1.4)		p <0.035
fi żmien 24 xahar (95 % CI)			
Żmien għal cCCyR	1.49 (1.22-1.82)		
Żmien għal MMR	1.69 (1.34-2.12)		
Durabilità ta' cCCyR	0.77 (0.55-1.10)		
fi żmien 36 xahar (95 % CI)			
Żmien għal cCCyR	1.48 (1.22-1.80)		
Żmien għal MMR	1.59 (1.28-1.99)		
Durabilità ta' cCCyR	0.77 (0.53-1.11)		
fi żmien 48 xahar (95 % CI)			
Żmien għal cCCyR	1.45 (1.20-1.77)		
Żmien għal MMR	1.55 (1.26-1.91)		
Durabilità ta' cCCyR	0.81 (0.56-1.17)		
fi żmien 60 xahar (95 % CI)			
Żmien għal cCCyR	1.46 (1.20-1.77)		p = 0.0001
Żmien għal MMR	1.54 (1.25-1.89)		p < 0.0001
Durabilità ta' cCCyR	0.79 (0.55-1.13)		p = 0.1983

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

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

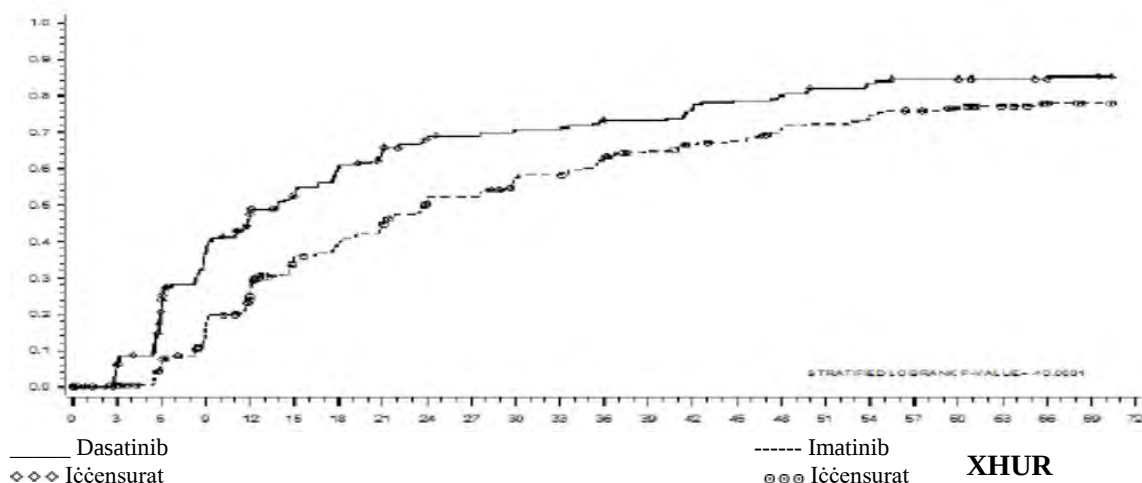
^c Rispons molekulari maġġuri (fi kwalunkwe hin) kien definit bħala proporzjonijiet ta' BCR-ABL ≤ 0.1 % minn RQ PCR f'kampjuni tad-demmi periferali standardizzati fuq l-iskala Internazzjonali. Dawn huma rati kumulattivi li jirrappreżentaw follow up minimu għall-qafas ta' żmien speċifikat.

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

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

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

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



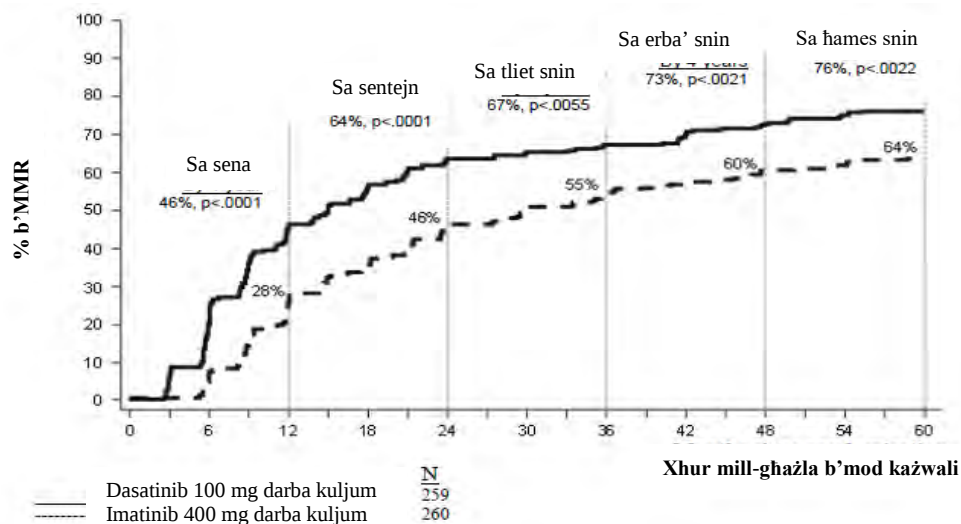
GRUPP # TA' PERSUNI LI KELLHOM RISPONS / # TA' PARTECIPANTI LI NTGHAŻLU B'MOD KAŻWALI PROPORZJON TA' PERIKLU (95 % CI)

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

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

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

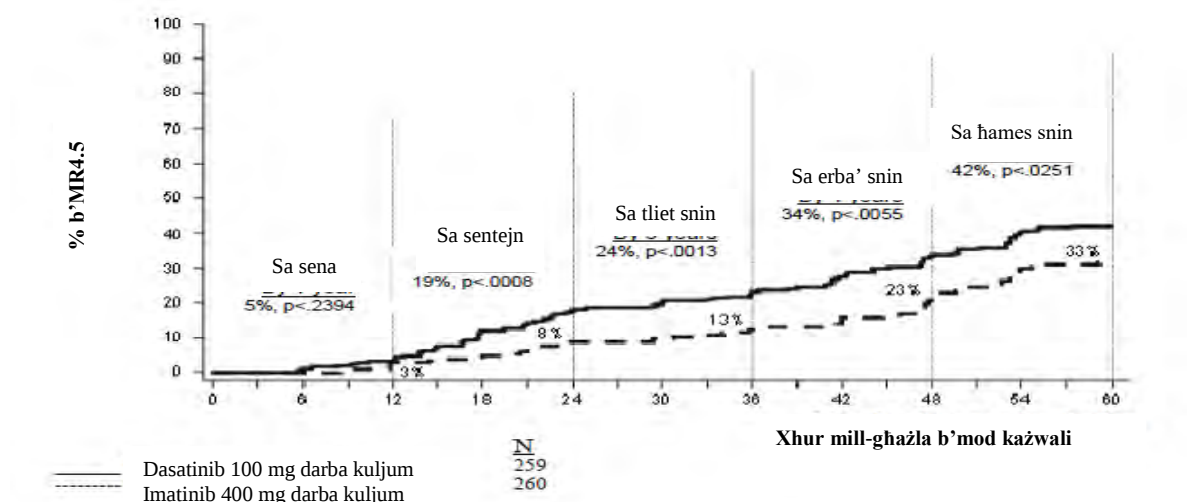
Figura 2: Rati ta' MMR maż-żmien - il-pazjenti kollha magħżula b'mod aleatorju fi studju ta' fażi 3 ta' pazjenti ddijanjestikati għall-ewwel darba b'CML fil-fażi kronika)



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

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

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



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

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

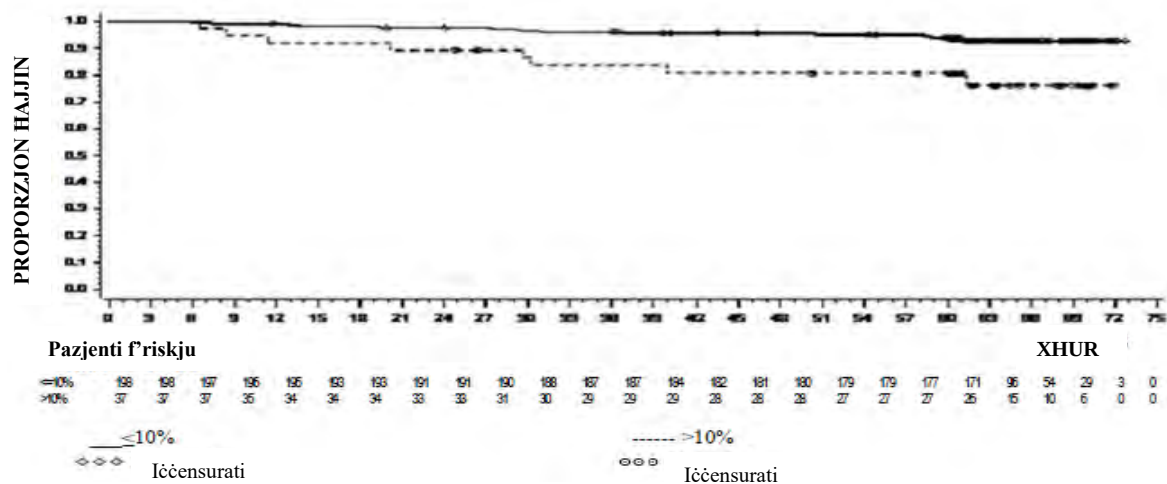
Pazjenti li kisbu rispons molekulari bikri kellhom riskju aktar baxx ta' trasformazzjoni, rata oġġla ta' sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) u rata oġġla ta' sopravivenza globali (OS), kif muri f'Tabella 10.

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

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

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

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



GRUPP	# IMWIET / # Pazjenti tal-Analiżi Landmark	MEDJAN (95% CI)	PROPORZZJON TA' PERIKLU (95% CI)
≤10%	14/198	.(. - .)	
>10%	8/37	.(. - .)	0.29 (0.12 - 0.69)

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

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

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

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

Studju 1

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

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

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

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

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

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

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

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

Studju 2

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

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

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

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

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

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

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

CML ta' fażi aċċellerata

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

Fażi ta' CML ta' majelojde blast

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

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

Sar studju open-label, single-arm, f'aktar minn ċentru wiehed fuq pazjenti b'lymphoid blast phase CML jew Ph+ ALL li kienu reżistenti jew intolleranti għal terapija b'imatinib preċedenti. Total ta' 48 pazjent b'lymphoid blast CML irċevew dasatinib 70 mg darbtejn kuljum (42 reżistenti u 6 intolleranti għal imatinib). Iż-żmien medju mid-dijanjsi sal-bidu tat-trattament kien ta' 28 xahar. It-tul medjan tat-trattament b'dasatinib kien ta' 3 xhur bi 2 % ttrattati għal >24 xahar sa llum. Ir-rata ta' rispons molekulari maġġuri (it-22 pazjent kollha ttrattati b'CCyR) kienet ta' 50 % wara 24 xahar.

Barra minn hekk, 46 pazjent b'Ph+ ALL irċevew dasatinib 70 mg darbtejn kuljum (44 reżistenti u 2 intolleranti għal imatinib). Iż-żmien medjan mid-dijanjsi sal-bidu tat-trattament kien ta' 18-il xahar. It-tul medju tat-trattament b'dasatinib kien ta' 3 xhur b'7 % tal-pazjenti ttrattati għal >24 xahar sa llum. Ir-rata ta' rispons molekulari maġġuri (il-25 pazjent kollha ttrattati b'CCyR) kienet ta' 52 % wara 24 xahar. Riżultati addizzjonali dwar l-effikaċja huma rrappurtati fit-Tabella 11. Huwa ta' min jinnota li responsi ematoloġiċi maġġuri (MaHR) intlaħaqu minnufih (hafna minnhom fi żmien 35 jum mill-ewwel għoti ta' dasatinib għal pazjenti b'lymphoid blast CML, u fi żmien 55 jum għall-pazjenti b'Ph+ ALL).

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

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

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

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

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

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

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

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

^c Kriterji ta' respons ċitogenetiċi: totali (0 % Ph+ metafażi) jew parzjali (>0 %-35 %). MCyR (0 %-35 %) jikkombina kemm respons shih kif ukoll parzjali.

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

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

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

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

Studju 1

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Studju 2

Fl-istudju ta' CML fil-fażi avanzata u Ph+ ALL, il-punt 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 pprezentati f'Tabella 14.

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

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

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

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

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

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

^c MCyR ġhaqqad flimkien responsi kemm shaħ (0 % Ph+ metafażijiet) kif ukoll parzjali ($>$ 0%-35 %).

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

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

Pazjenti pedjatriċi b'CML

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

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

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

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

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

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

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

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

Fl-istudju pedjatriku ta' Fażi II, pazjent 1 iddijanjustikat għall-ewwel darba u 2 pazjenti reżistenti jew intolleranti għal imatinib ipprogressaw għal CML fil-fażi tal-blast.

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

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

Pazjenti pedjatriċi b'ALL

L-effikaċja ta' dasatinib f'kombinazzjoni ma' kemoterapija 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 multiċentriku, 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-dożagġ 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 wiehed standard kimoterapewtiku). Il-punt aħħari primarju tal-effikaċja kien ta' 3 snin sopravivenza minghajr episodji (EFS, event-free survival), li kien 65.5% (55.5, 73.7).

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

Assorbiment

Dasatinib huwa assorbit malajr f'pazjenti li jkunu qegħdin jiehduh mill-ħalq, b'koncentrazzjonijiet massimi bejn 0.5-3 sigħat. Wara għoti mill-ħalq, iż-żieda fl-espożizzjoni medja (AUC) hija bejn wiehed u ieħor proporzjonali għaž-żieda fid-doża f'doži minn 25 mg sa 120 mg darbtejn kuljum. Il-half-life terminali medju globali ta' dasatinib huwa bejn wiehed 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'ħafna xaham (32% CV).

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

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

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

Eliminazzjoni

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

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

Indeboliment epatiku u renali

L-effett ta' indeboliment tal-fwied fuq il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' dasatinib, kien evalwat fi 8 pazjenti li kellhom indeboliment moderat tal-fwied li rċiew doża ta' 50 mg, u fi 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, fi pazjenti b' indeboliment moderat tal-fwied meta mqabbla ma' persuni b' funzjoni normali tal-fwied. Fi 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 jitnehhew minimament permezz tal-kilwa.

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

Il-farmakokinetika tal-formulazzjoni tal-pillola ta' dasatinib 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'żewġ 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 haġġa medja varjat minn saġhtejn sa 5 sigħat fil-livelli tad-doża u fil-gruppi tal-età kollha. Il-PK ta' dasatinib uriet il-proporzjonalità tad-doża b'zieda relatata mad-doża f'esponiment osservat fi pazjenti pedjatriki. Ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti tal-PK ta' dasatinib bejn it-tfal u l-adolesxenti. Il-medji geometriki 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-doża għal livelli tal-piż tal-ġisem deskritta għall-pillola, f'sezzjoni 4.2, hija mistennija li ttiprovdi esponiment simili għad-doża tal-pillola ta' 60 mg/m². Din id-dejta għandha tigi kkunsidrata jekk il-pazjenti ser jaqilbu minn pilloli għal 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 ġrieden, firien, xadini, u fniek.

It-tossicitajiet primarji sehhew fis-sistemi gastrointestinali, ematopojetici, u tal-limfojde. It-tossicità 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-tossicità tal-limfojde fil-firien kienet tikkonsisti minn tnaqqis tal-limfojde tal-lymph nodes, tal-milsa, u tat-timu, u tnaqqis fil-piżijiet ta' l-organi tal-limfojde. Tibdil fis-sistemi gastrointestinali, ematopojetici, u tal-limfojde kienu riversibbli wara l-waqfien tat-trattament.

Tibdil renali fix-xadini ttrattati sa 9 xhur kien limitat għal żieda fil-mineralizzazzjoni tal-kliewi fl-isfond. Emorraġija fil-gilda giet osservata fi studju orali, ta' doża waħda, akut f'xadini, iżda din ma gietx osservata fi studji b'doża ripetuta fix-xadini jew fil-firien. Fil-firien, dasatinib inibixxa l-aggregazzjoni tal-platelets *in vitro* u tawwal il-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 waħda *in vivo* f'xadini telemetrati f'sensihom, ma kien hemm ebda bidla fl-intervall QT jew fil-forom ta' mewġ ta' l-ECG.

Dasatinib ma kienx mutaġeniku f'analizi ta' ċelloli batterjali *in vitro* (Ames test) u ma kienx ġenotossiku fi studju mikronukleju fuq il-firien *in vivo*. Dasatinib kien klastoġeniku *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-espożizzjonijiet kliniċi umani. Fi studji dwar l-iżvilupp embrijofetali, dasatinib, bl-istess mod, wassal għal embrijoletalità bi tnaqqis fid-daqs tal-boton fil-firien, kif ukoll għal tibdil skelettrali 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-ġrieden, dasatinib wassal għal immunosuppressjoni, li kienet relatata mad-doża u giet ikkontrollata b'mod effettiv bi tnaqqis tad-doża u/jew tibdil fl-iskeda tad-dożaġġ. Dasatinib kellu potenzjal fototossiku f'analizi ta' neutral red uptake phototoxicity *in vitro* f'fibroblasti tal-ġrieden. Dasatinib kien ikkunsidrat li mhuwiex fototossiku *in vivo* wara l-ġhoti ta' darba lil ġrieden nisa bla xagħar f'espożizzjonijiet sa 3 darbiet daww tal-espożizzjoni umana wara l-ġhoti tad-doża terapewtika rakkomandata (ibbażata fuq l-AUC).

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Lactose monohydrate

Cellulose, microcrystalline PH 101 (E460)

Croscarmellose sodium (E468)

Hydroxypropyl cellulose (E463)

Cellulose, microcrystalline PH 112 (E460)

Magnesium stearate (E470)

Kisi b'rita

Hypromellose (E464)

Titanium dioxide (E171)

Triacetin (E1518)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

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

Dasatinib Accord Healthcare 20 mg, 50 mg pilloli miksija b'rita

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

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

Kartuna li fiha 10 x 1, 56 x 1 jew 60 x 1 pillola miksija b'rita f'folji ta' doża waħda perforati.

Dasatinib Accord Healthcare 70 mg pilloli miksija b'rita

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

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

Kartuna li fiha 10 x 1, 56 x 1 jew 60 x 1 pillola miksija b'rita f'folji ta' doża waħda perforati.

Dasatinib Accord Healthcare 80 mg u 140 mg pilloli miksija b'rita

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

Kartuna li fiha 30 jew 56 pillola miksija b'rita fil-folji.

Kartuna li fiha 10 x 1, 30 x 1 jew 56 x 1 pillola miksija b'rita f'folji ta' doża waħda perforati.

Dasatinib Accord Healthcare 100 mg pilloli miksija b'rita

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

Kartuna li fiha 30 jew 56 pillola miksija b'rita fil-folji.

Kartuna li fiha 10 x 1, 30 x 1 jew 56 x 1 pillola miksija b'rita f'folji ta' doża waħda perforati.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Il-pilloli miksija b'rita jikkonsistu minn pillola fil-qalba, li tkun miksija minn rita biex jiġi evitat li l-professjonisti tal-kura tas-saħħa jiġu esposti għas-sustanza attiva. L-użu tal-ingwanti tal-latex jew tan-nitril għal rimi xieraq meta jiġu mmaniġġjati pilloli li jitfarrku jew jinqasmu b'mod aċċidentali huwa rrakkomandat, sabiex jitnaqqas kemm jista' jkun ir-riskju ta' espożizzjoni fuq il-ġilda.

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

20 mg:

EU/1/24/1839/001
EU/1/24/1839/002
EU/1/24/1839/003
EU/1/24/1839/004
EU/1/24/1839/025

50 mg:

EU/1/24/1839/005
EU/1/24/1839/006
EU/1/24/1839/007
EU/1/24/1839/008
EU/1/24/1839/026

70 mg:

EU/1/24/1839/009
EU/1/24/1839/010
EU/1/24/1839/011
EU/1/24/1839/012
EU/1/24/1839/027

80 mg:

EU/1/24/1839/013
EU/1/24/1839/014
EU/1/24/1839/015
EU/1/24/1839/016
EU/1/24/1839/028

100 mg:

EU/1/24/1839/017
EU/1/24/1839/018
EU/1/24/1839/019
EU/1/24/1839/020
EU/1/24/1839/029

140 mg:

EU/1/24/1839/021
EU/1/24/1839/022
EU/1/24/1839/023
EU/1/24/1839/024
EU/1/24/1839/030

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 26 Lulju 2024.

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

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

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

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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomska 50
Pabianice, 95-200
Il-Polonja

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
Utrecht, 3526 KV
L-Olanda

Pharmadox Healthcare Limited
Kw20a Kordin Industrial Park
Paola, PLA 3000
Malta

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

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 mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal- mediċini.

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

▪ Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

ANNESS III
TIKKETTER U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**IL-KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Dasatinib Accord Healthcare 20 mg pilloli miksijin b'rita
dasatinib

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 20 mg ta' dasatinib (b'hala monoidrat).

3. LISTA TA' EĊĊIPPJENTI

Sustanzi mhux attivi: fih lactose.
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
10 x 1 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

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

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

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

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

EU/1/24/1839/001
EU/1/24/1839/002
EU/1/24/1839/003
EU/1/24/1839/004
EU/1/24/1839/025

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Dasatinib Accord Healthcare 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
PAKKETT BIL-FOLJI JEW BIL-FOLJI PERFORATI B'DOŻA WAHDA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Dasatinib Accord Healthcare 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

Użu orali

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**IL-KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Dasatinib Accord Healthcare 50 mg pilloli miksija b'rita
dasatinib

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 50 mg dasatinib (bħala monoidrat).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sustanzi mhux attivi: fih lactose.
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
10 x 1 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

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

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

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

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

EU/1/24/1839/005
EU/1/24/1839/006
EU/1/24/1839/007
EU/1/24/1839/008
EU/1/24/1839/026

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Dasatinib Accord Healthcare 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
PAKKETT BIL-FOLJI jew BIL-FOLJI PERFORATI B'DOĠA WAHDA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Dasatinib Accord Healthcare 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

Użu orali

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**IL-KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Dasatinib Accord Healthcare 70 mg pilloli miksija b'rita
dasatinib

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 70 mg dasatinib (bħala monoidrat).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sustanzi mhux attivi: fih lactose.
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
10 x 1 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

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

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

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

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

EU/1/24/1839/009
EU/1/24/1839/010
EU/1/24/1839/011
EU/1/24/1839/012
EU/1/24/1839/027

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Dasatinib Accord Healthcare 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
PAKKETT BIL-FOLJI jew BIL-FOLJI PERFORATI B'DOĠA WAHDA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Dasatinib Accord Healthcare 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

Użu orali

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dasatinib Accord Healthcare 80 mg pilloli miksija b'rita
dasatinib

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 80 mg dasatinib (bħala monoidrat).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA.

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma 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 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, 6ª Planta
08039 Barçellona
Spanja

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

EU/1/24/1839/013
EU/1/24/1839/014
EU/1/24/1839/015
EU/1/24/1839/016
EU/1/24/1839/028

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Dasatinib Accord Healthcare 80 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
PAKKETT BIL-FOLJI jew BIL-FOLJI PERFORATI TA' DOŻA WAHDA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Dasatinib Accord Healthcare 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

Użu orali

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dasatinib Accord Healthcare 100 mg pilloli miksija b'rita
dasatinib

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg dasatinib (bħala monoidrat).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA.

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx 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, 6ª Planta
08039 Barçellona
Spanja

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

EU/1/24/1839/017
EU/1/24/1839/018
EU/1/24/1839/019
EU/1/24/1839/020
EU/1/24/1839/029

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Dasatinib Accord Healthcare 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
PAKKETT BIL-FOLJI jew BIL-FOLJI PERFORATI TA' DOŻA WAHDA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Dasatinib Accord Healthcare 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

Użu orali

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dasatinib Accord Healthcare 140 mg pilloli miksija b'rita
dasatinib

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 140 mg dasatinib (bħala monoidrat).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx 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, 6ª Planta
08039 Barçellona
Spanja

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

EU/1/24/1839/021
EU/1/24/1839/022
EU/1/24/1839/023
EU/1/24/1839/024
EU/1/24/1839/030

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Dasatinib Accord Healthcare 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
PAKKETT BIL-FOLJI jew BIL-FOLJI PERFORATI B'DOĠA WAHDA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Dasatinib Accord Healthcare 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

Użu orali

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

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

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhum Dasatinib Accord Healthcare u għalxiex jintuża

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

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

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

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

Tiħux Dasatinib Accord Healthcare

- 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 tuża Dasatinib Accord Healthcare

- jekk qed tiehu **mediċini biex traqqaq id-demm** jew biex timpedixxi emboli (ara “Mediċini ohra u Dasatinib Accord Healthcare”)
- jekk tbatu minn problema tal-fwied jew tal-qalb, jew jekk kellek wahda
- jekk tibda **thoss diffikultà biex tiehu nifs, uġigh fis-sider, jew soghla** meta tiehu Dasatinib Accord Healthcare: 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-demm li jissupplixxu l-pulmuni
- jekk qatt kellek jew jekk issa jista’ jkun li għandek l-infezzjoni tal-epatite B. Dan minhabba li Dasatinib Accord Healthcare 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 Healthcare, ikkuntattja lit-tabib tiegħek. Dan jista’ jkun sinjal ta’ hsara fil-vini/arterji tad-demm magħruf bħala mikroanġjopatija trombotika (TMA).

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

Tfal u adoloxxenti

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

Mediċini ohra u Dasatinib Accord Healthcare

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

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

Dawn il-mediċini m’għandhomx jintużaw ma’ Dasatinib Accord Healthcare:

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

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

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

Dasatinib Accord Healthcare ma’ ikel u xorb

Tihux Dasatinib Accord Healthcare 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 Healthcare m’għandux jintuża waqt tqala** sakemm dan ma jkunx assolutament meħtieġ. It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek ir-riskju potenzjali li tiehu Dasatinib Accord Healthcare matul it-tqala. Kemm l-irġiel kif ukoll in-nisa li jkunu qegħdin jieħdu Dasatinib Accord Healthcare jingħataw il-parir li jużaw kontraċezzjoni effettiva matul it-trattament.

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

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 Healthcare fih lactose

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

Dasatinib Accord Healthcare fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol (23 mg) sodium f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Dasatinib Accord Healthcare

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

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

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

Id-dożaġġ għal tfal b'CML fil-fażi kronika jew Ph+ ALL huwa bbażat abbażi tal-piż tal-ġisem. Dasatinib Accord Healthcare jingħata mill-halq darba kuljum fil-forma ta' jew dasatinib accord healthcare pilloli jew dasatinib trab għal sospensjoni orali. Dasatinib Accord Healthcare pilloli mhumix 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 Healthcare għat-tfal tiġi kkalkulata skont il-piż tal-ġisem kif muri hawn taht:

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 Healthcare bi tfal taht sena.

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

Kif għandek tiehu Dasatinib Accord Healthcare

Hu l-pilloli tieghek fl-istess hin kuljum. Ibla' l-pilloli shah. **Tfarrakhomx, taqsamhomx jew tomghodhom.** Tihux pilloli li jinfirxu. Ma tistax tkun ċert li ser tirċievi d-doża korretta jekk tfarrak, taqsam, tomghod jew tifrex il-pilloli. Dasatinib Accord Healthcare pilloli jistghu jittiehdu mal-ikel jew minghajr l-ikel.

Struzzjonijiet speċjali dwar l-immaniġġar ta' Dasatinib Accord Healthcare

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

Kemm iddum tiehu Dasatinib Accord Healthcare

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

Jekk tiehu Dasatinib Accord Healthcare aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu Dasatinib Accord Healthcare

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

- **Dawn li ġejjin jistghu jkunu lkoll sinjali ta' effetti sekondarji serji:**
- jekk għandek uġiġh f'sidrek, diffikultà biex tiehu nifs, sogħla u hass hażin
- jekk johroġlok **xi demm jew tesperjenza xi tbenġil** minghajr ma tkun korrett
- jekk issib demm fir-rimettar, fl-ippurgar jew fl-awrina tieghek, jew jekk ikollok ippurgar iswed
- jekk ikollok **sinjal ta' infezzjoni** bhal deni, kesha qawwija
- jekk ikollok deni, uġiġh fil-halq jew fil-grizmejn, infafet jew tqaxxir tal-ġilda u/jew tal-membrani mukużi

Ikkuntattja lit-tabib tieghek 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:** qtuġh ta' nifs
- **Problemi diġestivi:** dijarea, thossok jew tkun ma tiflahx (dardir, rimettar)
- **Ġilda, xagħar, għajnejn, ġenerali:** raxx tal-ġilda, deni, nefha madwar il-wiċċ, l-idejn u s-saqajn, uġiġh ta' ras, thossok għajjen jew debboli, fsada
- **Uġiġh:** uġiġh fil-muskoli (waqt jew wara li twaqqaf il-kura), uġiġh 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:** pnemmonja, 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 dgħajjed, 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
- **Gilda, xagħar, għajnejn, ġenerali:** tingiż tal-ġilda, ħakk, ġilda xotta, akne, infjammazzjoni tal-ġilda, hsejjes persistenti fil-widnejn, telf ta' xagħar, għaraq eċċessiv, disturb fil-vista (inkluz vista mċajpra u vista ddisturbata), għajnejn xotti, tbengiġ, dipressjoni, nuqqas ta' rqad, fwawar, sturdament, kontużjoni (tbengiġ), anoreksja, nġhas, edema ġeneralizzata
- **Uġiġh:** uġiġh fil-ġogi, dgħufija muskolari, uġiġh fis-sider, uġiġh madwar is-saqajn u l-idejn, kesħa, ebusija fil-muskoli u fil-ġogi, spażmu fil-muskoli
- **It-testijiet jistgħu juru:** fluwidu madwar il-qalb, fluwidu fil-pulmun, aritmja, newtropsenja bid-deni, fsada gastrointestinali, livelli għoljin ta' aċidu uriku fid-demm

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

- **Qalb u pulmun:** attakk tal-qalb (inkluz riżultat fatali), infjammazzjoni tar-rita (borża fibruża) madwar il-qalb, taħbit irregolari tal-qalb, uġiġh fis-sider minħabba nuqqas ta' provvista tad-demmm fil-qalb (aġina), pressjoni tad-demmm baxxa, tidjiq tal-passaġġ tal-arja li jista' jikkawża diffikultajiet fit-teħid tan-nifs, azzma, żieda fil-pressjoni tad-demmm fl-arterji (kanali tad-demmm tal-pulmun)
- **Problemi fid-diġestjoni:** infjammazzjoni tal-frixa, ulċera peptika, infjammazzjoni tal-passaġġ tal-ikel, żaqq (addome) minfuha, tiċrit tal-ġilda tal-kanal anali, diffikultà biex tibra', infjammazzjoni tal-bużżieqa tal-marrara, imblukkar tal-passaġġi biljari, rifluss gastroesofagali (kundizzjoni fejn l-aċidu u kontenut iehor tal-istonku jerġgħu jitolgħu fil-gerżuma)
- **Gilda, xagħar, għajnejn, ġenerali:** reazzjoni allergika inkluz infafet sensittivi, ħomor fuq il-ġilda (eritema nodosum), ansjetà, konfużjoni, tibdil fil-burdata, aptit sesswali mnaqqas, ħass ħażin, roġħda, infjammazzjoni tal-għajnejn li tikkawża ħmura jew uġiġh, marda tal-ġilda kkaratterizzata minn tbajja' sensittivi, ħomor, definiti sewwa b'feġġa f'daqqa ta' deni u għadd miżjud ta' ċelloli tad-demmm bojod (dermatosi newtrofilika), telf tas-smiġh, sensittività għad-dawl, disturb fil-vista, żieda fid-dmugħ, disturb fil-kulur tal-ġilda, infjammazzjoni tat-tessut grass taħt il-ġilda, ulċeri tal-ġilda, infafet fuq il-ġilda, disturb fid-dwiefer, disturb fix-xagħar, disturb fl-idejn u fis-saqajn, kollass renali, frekwenza tal-awrina, tkabbir tas-sider fl-irġiel, disturb mestrwali, 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, nefħa fil-ġilda fi kwalunkwe post fil-ġisem
- **Uġiġh:** infjammazzjoni tal-vina li tista' tikkawża ħmura, sensittività u nefħa, infjammazzjoni tat-tendini
- **Mohħ:** telf tal-memorja
- **It-testijiet jistgħu juru:** riżultati ta' testijiet tad-demmm mhux normali u possibbilment funzjoni indebolita tal-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 minfuha, infjammazzjoni tal-fwied, proteina fl-awrina, fosfokinażi tal-kreatina miżjuda (enzima li tinstab prinċipalment fil-qalb, fil-mohħ u fil-muskoli skeletal), żieda fit-troponin (enzima li tinstab prinċipalment fil-qalb u fil-muskoli skeletal), żieda fil-gamma-glutamyltransferase (enzima li tinstab prinċipalment fil-fwied), fluwidu qisu ħalib madwar il-pulmun (chyllothorax)

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
- **Gilda, xagħar, għajnejn, 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

- **Mohh:** puplesija, episodju temporanju ta' disfunzjoni newroloġika kkawżata minn telf ta' fluss tad-demm, paralizi tan-nervituri tal-wiċċ, 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 oħra 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-kliwi 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), inkluz tnaqqis fl-ġhadd ta' ċelloli ħomor tad-demm, tnaqqis fil-plejtlits, u formazzjoni ta' emboli

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Dasatinib Accord Healthcare

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.

Dan il-prodott medicinali m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

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

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

- Is-sustanza attiva hi dasatinib. Kull pillola miksija b'rita fiha 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg jew 140 mg ta' dasatinib (bħala monoidrat).
- Is-sustanzi l-oħra huma:
 - *Qalba tal-pillola:* lactose monohydrate; cellulose, microcrystalline PH 101 (E460); croscarmellose sodium (E468); hydroxypropyl cellulose (E463); cellulose, microcrystalline PH 112 (E460); magnesium stearate (E470).
 - *Kisja b'rita:* hypromellose; (E464); titanium dioxide (E171); triacetin (E1518).

Kif jidher Dasatinib Accord Healthcare u l-kontenut tal-pakkett

Dasatinib Accord Healthcare 20 mg: il-pillola miksija b'rita hija pillola miksija b'rita li tvarja minn bajda għal offwajt, bikonvessa, f'forma tonda ta' madwar 5.5 mm, b'"IV1" imnaqqxa fuq naħa u xejn fuq in-naħa l-oħra.

Dasatinib Accord Healthcare 50 mg: il-pillola miksija b'rita hija pillola miksija b'rita li tvarja minn bajda għal offwajt, bikonvessa, f'forma ovali ta' madwar 10.70 x 5.70 mm, b'“IV2” imnaqqxa fuq naħa u xejn fuq in-naħa l-oħra.

Dasatinib Accord Healthcare 70 mg: il-pillola miksija b'rita hija pillola miksija b'rita li tvarja minn bajda għal offwajt, bikonvessa, f'forma tonda ta' madwar 8.7 mm, b'“IV3” imnaqqxa fuq naħa u xejn fuq in-naħa l-oħra.

Dasatinib Accord Healthcare 80 mg: il-pillola miksija b'rita hija pillola miksija b'rita li tvarja minn bajda għal offwajt, bikonvessa, f'forma triangulari ta' madwar 10.20 x 9.95 mm, b'“IV4” imnaqqxa fuq naħa waħda u xejn fuq in-naħa l-oħra.

Dasatinib Accord Healthcare 100 mg: il-pillola miksija b'rita hija pillola miksija b'rita li tvarja minn bajda għal offwajt, bikonvessa, f'forma ovali ta' 14.70 x 7.10 mm, b'“IV5” imnaqqxa fuq naħa waħda u xejn fuq in-naħa l-oħra.

Dasatinib Accord Healthcare 140 mg: il-pillola miksija b'rita hija pillola miksija b'rita li tvarja minn bajda għal offwajt, bikonvessa, f'forma tonda ta' madwar 10.9 mm, b'“IV6” imnaqqxa fuq naħa waħda u xejn fuq in-naħa l-oħra.

Dasatinib Accord Healthcare 20 mg u 50 mg pilloli miksija b'rita huma disponibbli f'kaxxa tal-kartun li jkun fiha 56 jew 60 pillola miksijin b'rita fil-folji, u f'kaxex tal-kartun li fihom 10 x 1, 56 x 1 jew 60 x 1 pillola miksija b'rita f'folji perforati b'doża waħda.

Dasatinib Accord Healthcare 70 mg pilloli miksija b'rita huma disponibbli f'kaxxi tal-kartun li fihom 56 jew 60 pillola miksija b'rita fil-folji, u f'kaxxa tal-kartun li jkun fiha 10 x 1, 56 x 1 jew 60 x 1 pillola miksija b'rita f'folji perforati b'doża waħda.

Dasatinib Accord Healthcare 80 mg u 140 mg pilloli miksija b'rita huma disponibbli f'kaxxi tal-kartun li fihom 30 jew 56 pillola miksija b'rita fil-folji, u f'kaxex tal-kartun li fihom 10 x 1, 30 x 1 jew 56 x 1 pilloli miksija b'rita f'folji perforati b'doża waħda.

Dasatinib Accord Healthcare 100 mg pilloli miksija b'rita huma disponibbli f'kaxxi tal-kartun li fihom 30 jew 56 pillola miksija b'rita fil-folji, u f'kaxex tal-kartun li fihom 10 x 1, 30 x 1 jew 56 x 1 pilloli 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, 6ª Planta
08039 Barçellona
Spanja

Manifattur

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomska 50
Pabianice, 95-200
Il-Polonja

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
Utrecht, 3526 KV

L-Olanda

Pharmadox Healthcare Limited
Kw20a Kordin Industrial Park
Paola, PLA 3000
Malta

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT /
NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

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