

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

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

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

### SPRYCEL 20 mg pilloli miksija b'rita

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

### Eccipjent b'effett maghruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 27 mg ta' lactose monohydrate.

### SPRYCEL 50 mg pilloli miksija b'rita

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

### Eccipjent b'effett maghruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 67.5 mg ta' lactose monohydrate.

### SPRYCEL 70 mg pilloli miksija b'rita

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

### Eccipjent b'effett maghruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 94.5 mg ta' lactose monohydrate.

### SPRYCEL 80 mg pilloli miksija b'rita

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

### Eccipjent b'effett maghruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 108 mg ta' lactose monohydrate.

### SPRYCEL 100 mg pilloli miksija b'rita

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

### Eccipjent b'effett maghruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 135.0 mg ta' lactose monohydrate.

### SPRYCEL 140 mg pilloli miksija b'rita

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

### Eccipjent b'effett maghruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 189 mg ta' lactose monohydrate.

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

#### SPRYCEL 20 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita tonda, tvarja minn bajda għal offwajt, ibbuzzata fuq iż-żewġ naħat, b'“BMS” imnaqqxa fuq naħa waħda u “527” fuq in-naħa l-oħra.

#### SPRYCEL 50 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita ovali, tvarja minn bajda għal offwajt, ibbuzzata fuq iż-żewġ naħat, b'“BMS” imnaqqxa fuq naħa waħda u “528” fuq in-naħa l-oħra.

#### SPRYCEL 70 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita tonda, tvarja minn bajda għal offwajt, ibbuzzata fuq iż-żewġ naħat, b'“BMS” imnaqqxa fuq naħa waħda u “524” fuq in-naħa l-oħra.

#### SPRYCEL 80 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita trijangulari, tvarja minn bajda għal offwajt, ibbuzzata fuq iż-żewġ naħat, b'“BMS 80” imnaqqxa fuq naħa waħda u “855” fuq in-naħa l-oħra.

#### SPRYCEL 100 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita ovali, tvarja minn bajda għal offwajt, ibbuzzata fuq iż-żewġ naħat, b'“BMS 100” imnaqqxa fuq naħa waħda u “852” fuq in-naħa l-oħra.

#### SPRYCEL 140 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita tonda, tvarja minn bajda għal offwajt, ibbuzzata fuq iż-żewġ naħat, b'“BMS 140” imnaqqxa fuq naħa waħda u “857” fuq in-naħa l-oħra.

## **4. TAGHRIF KLINIKU**

### **4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

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

- dijanjożi 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+ lewkimja limfoblastika akuta (ALL) u lymphoid blast CML b'reżistenza jew intolleranza għal terapija li tkun saret qabel.

SPRYCEL huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti pedjatriċi bi:

- dijanjożi għall-ewwel darba ta' Ph+ CML fil-fażi kronika (Ph+ CML-CP) jew Ph+ CML-CP reżistenti jew intolleranti għal terapija preċedenti inkluz imatinib.
- dijanjożi 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-dijanjożi u trattamenti ta' pazjenti b'lewkimja.

#### 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-dożaġġ għat-tfal u għall-adolexxenti huwa abbażi l-piż tal-ġisem (ara Tabella 1). Dasatinib jingħata mill-ħalq darba kuljum fil-forma ta' jew SPRYCEL pilloli miksija b'rita jew SPRYCEL trab għal sospensjoni orali (ara Sommarju tal-Karatteristiċi tal-prodott għal SPRYCEL 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 bi SPRYCEL fi tfal taħt l-età ta' sena.

SPRYCEL pilloli miksija b'rita u SPRYCEL trab għal sospensjoni orali mhumiex bijoekwivalenti. Il-pazjenti li jistgħu jibbilgħu l-pilloli u li jixtiequ jaqilbu minn SPRYCEL trab għal sospensjoni orali għal SPRYCEL pilloli jew il-pazjenti li ma jistgħux jibbilgħu 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' SPRYCEL pilloli f'pazjenti pedjatriċi huwa muri f'Tabella 1.

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

Piż tal-ġisem (kg) <sup>a</sup>	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

<sup>a</sup> 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'SPRYCEL 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 ntlahaq rispons ċitoġenetiku jew molekulari [li jinkludi respons ċitoġenetiku komplet (CCyR), rispons molekulari maġġuri (MMR) u MR4.5] ma ġiex investigat.

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

Biex tikseb id-doża rakkomandata, SPRYCEL hu disponibbli bhala pilloli miksija b'rita ta' 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg u 140 mg u trab għal sospensjoni orali (100 mg/mL sospensjoni mal-kostituzzjoni). Iż-żieda jew it-tnaqqis fid-doża hi rakkomandata bbażata fuq ir-rispons u t-tollerabilità tal-pazjent.

#### Żieda fid-doża

Fl-istudji kliniċi f'pazjenti adulti b'CML u Ph+ ALL, kienet permessa żieda fid-doża sa 140 mg darba kuljum (CML ta' 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.

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

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

	Doża (doża massima kuljum)	
	Doża tal-bidu	Żieda
Pilloli	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 SPRYCEL 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 newtropsenja u tromboċitopenja fl-adulti**

<p>Adulti b'CML ta' fażi kronika (doża tal-bidu 100 mg darba kuljum)</p>	<p>ANC &lt; 0.5 x 10<sup>9</sup>/L u/jew platelets &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/L</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Waqqaf it-trattament sakemm ANC ≥ 1.0 x 10<sup>9</sup>/L u platelets ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/L.</li> <li>2 Erġa' ibda t-trattament bid-doża oriġinali tal-bidu.</li> <li>3 Jekk platelets &lt; 25 x 10<sup>9</sup>/L u/jew ikun hemm rikorrenza ta' ANC ta' &lt; 0.5 x 10<sup>9</sup>/L għal &gt; 7 ġranet, irrepeti numru 1 u erġa' 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).</li> </ol>
<p>Adulti b'CML u Ph<sup>+</sup> ALL b'fażi aċċellerata u splussiva (doża tal-bidu 140 mg darba kuljum)</p>	<p>ANC &lt; 0.5 x 10<sup>9</sup>/L u/jew platelets &lt; 10 x 10<sup>9</sup>/L</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Iċċekkja jekk iċ-ċitopenja hiex relatata mal-lewkimja (aspirate tal-mudullun jew bijopsija).</li> <li>2 Jekk iċ-ċitopenja ma tkunx relatata mal-lewkimja, waqqaf it-trattament sakemm ANC ≥ 1.0 x 10<sup>9</sup>/L u platelets ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/L u erġa' ibda bid-doża oriġinali tal-bidu.</li> <li>3 F'każ ta' rikorrenza ta' ċitopenja, irrepeti numru 1 u erġa' ibda t-trattament b'doża mnaqqsa ta' 100 mg darba kuljum (it-tieni episodju) jew 80 mg darba kuljum (it-tielet episodju).</li> <li>4 Jekk iċ-ċitopenja tkun relatata ma' lewkimja, ikkunsidra zieda fid-doża sa 180 mg darba kuljum.</li> </ol>

ANC: għadd assolut ta' newtrofili

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

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

ANC: għadd assolut ta' newtrofili

\*doża ta' pilloli aktar baxxa mhijiex disponibbli

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

Għal pazjenti pedjatriċi b'Ph+ ALL, mhi rakkomandata l-ebda modifika fid-doża f'każijiet ta' tossiċitajiet ematoloġiċi ta' Grad 1 sa 4. Jekk in-newtrogenja u/jew it-tromboċitopenja jirriżultaw f'dewmien tal-blokk li jmiss ta' kura b'aktar minn 14-il jum, SPRYCEL għandu jiġi interrott u jitkompli 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'SPRYCEL għandha tiġi interrotta sa ANC  $> 500/\mu L$  ( $0.5 \times 10^9/L$ ), li f'dan il-każ, il-kura tista' titkompli bid-doża shiħa. Jekk iċ-ċellularità tal-mudullun tkun  $> 10\%$ , tista' tiġi kkunsidrata t-tkomplija tal-kura b'SPRYCEL.

#### *Reazzjonijiet avversi mhux ematoloġiċi*

Jekk tiżviluppa reazzjoni avversa moderata mhux ematoloġika ta' grad 2 b'dasatinib, il-kura għandha titwaqqaf sakemm ir-reazzjoni avversa tkun fieqet jew reġġet lura għal-linja bażi. L-istess doża għandha titkompli jekk din tkun l-ewwel okkorrenza u d-doża għandha titnaqqas jekk din tkun reazzjoni avversa rikorrenti. Jekk tiżviluppa reazzjoni serja mhux ematoloġika ta' grad 3 jew 4 b'dasatinib, irid jitwaqqaf it-trattament sakemm ir-reazzjoni avversa tkun giet solvuta. Minn hemm 'il quddiem, it-trattament jista' jerga' jinbeda skont il-htieġa b'doża mnaqqsa, jiddependi fuq kemm kienet severa ir-reazzjoni avversa. Għal pazjenti b'CML fil-fażi kronika, li rċiew 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 rċiew 140 mg darba kuljum, tnaqqis fid-doża għal 100 mg darba kuljum bi tnaqqis addizzjonali minn 100 mg darba kuljum għal 50 mg darba kuljum, jekk meħtieġ, hu rakkomandat. F'pazjenti pedjatriċi b'CML-CP b'reazzjonijiet avversi mhux ematoloġiċi, għandhom jiġu segwiti r-rakkomandazzjonijiet għal tnaqqis fid-doża għar-reazzjonijiet avversi ematoloġiċi li huma deskritti hawn fuq. F'pazjenti pedjatriċi b'Ph+ ALL b'reazzjonijiet avversi mhux ematoloġiċi, jekk ikun meħtieġ, għandu jiġi segwit livell wieħed ta' tnaqqis fid-doża, skont ir-rakkomandazzjonijiet għal tnaqqis fid-doża għar-reazzjonijiet avversi ematoloġiċi li huma deskritti hawn fuq.

### *Effużjoni plewrali*

Jekk tkun iddijanostikata tnixxija plewrali, l-ġhoti 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 wiehied 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 waħda għandu jerga' jiġi introdott. Wara l-fejqaq ta' episodju sever (grad 3 jew 4), il-kura tista' titkompla kif xieraq b'doża mnaqqsa skont is-severità inizjali tar-reazzjoni avversa.

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

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

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

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

Dawn id-dożi mnaqqsa ta' SPRYCEL 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 SPRYCEL ma jiġix ittollerat wara tnaqqis fid-doża, jew waqqaf l-inibitur qawwi ta' CYP3A4 jew interrompi SPRYCEL sakemm jitwaqqaf l-inibitur. Ħalli perjodu ta' washout ta' madwar ġimgħa wara li jitwaqqaf l-inibitur qabel tiżdied id-doża ta' SPRYCEL.

### 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, SPRYCEL għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment epatiku (ara sezzjoni 5.2).

#### Indeboliment renali

Ma sarux studji kliniċi bi SPRYCEL f'pazjenti b'funzjoni renali imnaqqsa (l-istudju fuq pazjenti ddiġanostikati għall-ewwel darba b'CML fil-fazi kronika eskluđa pazjenti b'konċentrazzjoni ta' kreatinina fis-serum ta' > 3 darbiet tal-ogħla limitu tal-medda normali, u studji fuq pazjenti b'CML fil-fazi kronika b'reżistenza jew intolleranza għal terapija b'imatinib fil-passat eskluđa pazjenti b'konċentrazzjoni tal-kreatinina fis-serum > 1.5 darbiet l-ogħlalimitu tal-medda normali). Minhabba li t-tneħħija mill-kliwi 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

SPRYCEL għandu jingħata mill-ħalq.

Il-pilloli miksiġa b'rita m'għandhomx jifarrku, jinqasmu jew jintmagħdu biex tinżamm konsistenza fid-dożaġġ u jitnaqqas ir-riskju tal-esponiment dermal; dawn għandhom jinbelgħu sħaħ. Il-pilloli miksiġa 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 shiħa. SPRYCEL 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 shah.

SPRYCEL jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta u għandhom jittieħdu b'mod konsistenti filgħodu jew filgħaxija (ara sezzjoni 5.2). SPRYCEL 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 prekawzjonijiet għall-użu

#### Interazzjonijiet klinikament rilevanti

Dasatinib huwa sottostrat u inibitur ta' cytochrome P450 (CYP) 3A4. Għalhekk hemm il-possibilità li jkollu effetti 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 jingħażlu 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 terapewtiku dejjaq, bħalma huma astemizole, terfenadine, cisapride, pimozone, quinidine, bepridil jew alkalojdi tal-ergot (ergotamine, dihydroergotamine) (ara sezzjoni 4.5).

L-għoti fl-istess ħin ta' dasatinib ma' antagonist ta' histamine-2 (H<sub>2</sub>) (eż. famotidine), inibituri tal-proton pump (eż. omeprazole), jew aluminium hydroxide/magnesium hydroxide jista' jnaqqas l-espożizzjoni ta' dasatinib. Għalhekk, antagonist ta' H<sub>2</sub> u inibituri tal-proton pump m'huwiex rakkomandati u prodotti ta' aluminium hydroxide/magnesium hydroxide għandhom jittieħdu 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). Minħabba l-limitazzjonijiet ta' dan l-istudju kliniku, Hu rakkomandat li wieħed juża kawtela meta jagħti dasatinib lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied minn moderat sa sever.

#### Reazzjonijiet avversi importanti

##### Majelosuppressjoni

It-trattament b'dasatinib hu assoċjat ma' anemija, newtopenja u tromboċitopenja. L-okkorrenza taġġhom hija aktar kmieni u aktar frekwenti f'pazjenti b'CML jew Ph+ ALL f'fażi avvanzata milli b'CML b'fażi kronika. F'pazjenti adulti b'CML f'fażi avvanzata jew b'Ph+ ALL ikkurati b'dasatinib bħala monoterapija, l-għadd tad-demmi shiħ (CBCs) għandu jsir kull ġimgħa għall-ewwel xahrejn, imbagħad darba fix-xahar wara dan, jew skont kif ikun indikat klinikament. F'pazjenti adulti u pedjatriċi b'CML ta' fażi kronika, l-għadd tad-demmi shiħ għandu jitwettaq kull ġimgħa għal 12-il ġimgħa, imbagħad kull 3 xhur wara dan jew kif ikun indikat klinikament. F'pazjenti pedjatriċi

b'Ph+ ALL ikkurati b'dasatinib flimkien ma' kimoterapija, is-CBCs għandu jitwettaq qabel il-bidu ta' kull blokk ta' kimoterapija u kif ikun indikat klinikament. Waqt il-blokk ta' konsolidazzjoni ta' kimoterapija, is-CBCs għandu jitwettaq kull jumejn sal-irkupru (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8). Il-majelosuppressjoni hija ġeneralment riversibbli u normalment tiġi mmaniġġjata bil-waqfien temporanju ta' dasatinib jew bi tnaqqis fid-doża.

#### Fsada

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

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

#### Akkumulazzjoni tal-fluwidi

Dasatinib hu assoċjat ma' akkumulazzjoni ta' fluwidi. Fl-istudju kliniku ta' Fażi III fuq pazjenti ddijanostikati għall-ewwel darba b'CML fil-fazi 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 bi SPRYCEL li kellhom CML fil-fazi kronika, żamma severa ta' fluwidu seħħet fi 32 pazjent (6 %) li kienu qegħdin jirċievu SPRYCEL fid-doża rakkomandata (n = 548). Fi studji kliniċi f'pazjenti b'CML f'fażi avvanzata jew b'Ph+ ALL li kienu qegħdin jirċievu SPRYCEL bid-doża rakkomandata (n = 304), retenzjoni tal-fluwidi ta' grad 3 jew 4 ġiet irrappurtata fi 8 % tal-pazjenti, inkluż effużjoni plewrali u perikardjali ta' grad 3 jew 4 rrapportati 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 rrapportati 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 toraċocenteżi u terapija bl-ossigenu. Reazzjonijiet avversi ta' akkumulazzjoni ta' fluwidi kienu tipikament ikkontrollati b'miżuri ta' kura t'appoġġ li jinkludu pilloli dijuretici u korsijiet qosra ta' sterojdi (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8). Pazjenti ta' 65 sena u akbar huma aktar probabbli minn pazjenti iżgħar li jesperjenzaw effużjoni plewrali, dispnea, sogħla, effużjoni perikardijaka u insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, u għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib. Gew irrappurtati anke każijiet ta' chylothorax f'pazjenti li wrew effużjoni tal-plewra (ara sezzjoni 4.8).

#### Pressjoni għolja arterjali pulmonari (PAH)

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

Qabel il-bidu tal-kura b'dasatinib, il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għal sinjali u sintomi ta' marda kardjopulmonari li jista' jkollhom. Għandha ssir ekokardjografija malli tinbeda l-kura f'kull pazjent li juri sintomi ta' mard kardijaku u din għandha tiġi kkunsidrata f'pazjenti b'fatturi ta' riskju għal mard kardijaku jew pulmonari. Pazjenti li jiżviluppaw dispnea u ghejja wara l-bidu tal-kura għandhom jiġu evalwati għal etjoloġiji komuni inkluż effużjoni plewrali, edema pulmonari, anemija jew infiltrazzjoni tal-pulmun. Skont ir-rakkomandazzjonijiet għall-ġestjoni ta' reazzjonijiet avversi mhux 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 ġie osservat f'pazjenti kkurati b'dasatinib wara l-waqfien tal-kura b'dasatinib.

#### Titwil tal-QT

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

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

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

#### Reazzjonijiet kardijaċi avversi

Dasatinib kien studjat fi studju kliniku fejn 519-il pazjent iddiyanjostikat għall-ewwel darba b'CML fil-fażi kronika 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 irrappurtati 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 uġiġħ fis-sider, qtugħ ta' nifs, u dijaforesi.

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

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

### Mikroangjopatija trombotika (TMA)

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

### Riattivazzjoni tal-epatite B

Sehhet riattivazzjoni tal-epatite B f'pazjenti li huma portaturi kroniċi ta' dan il-virus wara li dawn il-pazjenti rċevew inibituri tat-tirozina kinazi 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'SPRYCEL. L-esperti fil-mard tal-fwied u fil-kura tal-epatite B għandhom jiġu kkonsultati qabel ma tibda l-kura f'pazjenti b' seroloġija pożittiva tal-epatite B (inklużi dawk bil-marda attiva) u għal dawk il-pazjenti li nstabu pożittivi għall-infezzjoni tal-HBV matul il-kura. Portatuti tal-HBV li jeħtieġu l-kura b'SPRYCEL 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' SPRYCEL f'pazjenti pedjatriċi b'Ph+ CML-CP reżistenti/intolleranti għal imatinib u f'pazjenti pedjatriċi b'Ph+ CML-CP li qatt ma kienu rċievew kura qabel wara tal-inqas sentejn ta' kura, ġew irrappurtati avvenimenti avversi relatati mal-kura bi tkabbir u żvilupp tal-għadam f'6 (4.6%) pazjenti, li wieħed minnhom kien sever fl-intensità (Dewmien fit-Tkabbir ta' Grad 3). Dawn is-6 każijiet inkludew każijiet ta' fużjoni mdewma ta' epifizijiet, osteopenja, diżabilità fit-tkabbir u ginekomastja (ara sezzjoni 5.1). Dawn ir-riżultati huma diffiċli li jiġu interpretati fil-kuntest ta' mard kroniku bħal CML, u jeħtieġu segwitu fit-tul.

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

Ġie osservat dewmien fit-tkabbir f'pazjenti pedjatriċi kkurati b'SPRYCEL fil-provi kliniċi (ara sezzjoni 4.8). Wara massimu ta' sentejn ta' trattament, ġiet osservata xejra 'l isfel fit-tul mistenni, bl-istess grad kif ġie osservat bl-użu ta' kimoterapija waħedha, mingħajr ma kellu impatt fuq il-piż mistenni u l-BMI u l-ebda assoċjazzjoni ma' anormalitajiet fl-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.

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

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

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

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

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

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

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

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

It-trażzin fit-tul ta' ħruġ ta' aċidu gastriku permezz ta' antagonisti tar-riċetturi H<sub>2</sub> 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' SPRYCEL naqqas l-espożizzjoni ta' dasatinib b'61 %. Fi studju ta' 14-il individwu b'saħħtu, l-għoti ta' doża waħda ta' 100 mg ta' SPRYCEL 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<sub>max</sub> ta' dasatinib bi 42 %. L-użu ta' antaċidi għandu jkun ikkunsidrat minflok antagonisti tar-riċetturi H<sub>2</sub> jew inibituri tal-proton pump f'pazjenti li qed jirċievu terapija bi SPRYCEL (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' SPRYCEL naqqas l-AUC ta' doża waħda ta' SPRYCEL b'55 % u C<sub>max</sub> bi 58 %. Madankollu, meta ngħataw antaċidi sagħtejn qabel doża waħda ta' SPRYCEL, ma ġew osservati ebda bidliet rilevanti fil-konċentrazzjoni ta' jew fl-espożizzjoni għal dasatinib. Għalhekk, antaċidi jistgħu jingħataw sa sagħtejn qabel jew sagħtejn wara SPRYCEL (ara sezzjoni 4.4).

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

L-użu fl-istess ħin 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<sub>max</sub> għal simvastatin, sottostrat magħruf ta' CYP3A4, b'20 u 37 % rispettivament. Ma jistax jiġi eskluż li l-effett ikun akbar wara doži multipli ta' dasatinib. Għalhekk, sottostrati ta' CYP3A4 magħrufa li għandhom indiċi terawpetiku dejjaq (eż. astemizole, terfenadine, cisapride, pimozide, 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 jorhorgu tqal/kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Kemm l-irġiel kif ukoll in-nisa li jistgħu jorhorgu 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 farmakologiċi ta' ħsara fuq il-fetu meta tingħata waqt it-tqala. Studji f'annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). SPRYCEL m'għandux jingħata waqt it-tqala ħlief meta jkun hemm bżonn speċifiku tat-trattament b'dasatinib minħabba l-kundizzjoni klinika tal-mara. Jekk SPRYCEL 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 oħra mhix suffiċjenti jew hi limitata. Tagħrif fiżjokimiku u farmakodinamiku/tossikologiċu disponibbli dwar dasatinib jindika ħruġ fil-ħalib tas-sider u r-riskju għat-tarbija li qed terda' ma jistax jiġi eskluż. It-treddigh irid jitwaqqaf waqt trattament bi SPRYCEL.

### Fertilità

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

SPRYCEL 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 rakkomandat li wiehed joqgħod attent meta jkun qed isuq karozza jew ihaddem magni.

## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Id-dejta deskritta hawn taht tirrifletti l-esponiment għal SPRYCEL bħala terapija b'agent uniku bid-dozi kollha li ġew ittestjati fl-istudji kliniċi (N=2,900), inkluż 324 pazjent adult b'dijanjozi għall-ewwel darba ta' CML ta' fażi kronika, 2,388 pazjent adult b'CML kronika jew ta' fażi avvanzata 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'dijanjozi għall-ewwel darba ta' CML fil-faży kronika, it-tul medjan tat-terapija kien ta' madwar 60 xhur. It-tul medjan tat-terapija f'1,618-il pazjent adult b'CML fil-faży kronika kien ta' 29 xhur (medda 0 sa 92.9 xhur). It-tul medjan tat-terapija f'1,094 pazjent adult b'CML fil-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'SPRYCEL, it-tul medjan tat-terapija kien ta' 42.3 xhur (medda 0.1 sa 99.6 xhur).

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

Il-profil tas-sigurtà globali ta' SPRYCEL fil-popolazzjoni pedjatrika b'Ph+ CML-CP kien simili għal dak tal-popolazzjoni adulta, irrispettivament mill-formulazzjoni, bl-eċċezzjoni li l-ebda effużjoni perikardijaka, effużjoni plewrali, edema pulmonari jew ipertensjoni pulmonari ma ġew irrappurtati fil-

popolazzjoni pedjatrika. Mill-130 pazjent pedjatriku ttrattati bi SPRYCEL 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'SPRYCEL 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 ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli wara t-tqegħid fis-suq). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma 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**

<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>	
<i>Komuni ħafna</i>	infezzjoni (li tinkludi infezzjoni batterika, virali, fungali, mhux speċifikata)
<i>Komuni</i>	pnewmonja (li tinkludi pnewmonja batterika, virali, u fungali), infezzjoni/infjammazzjoni fl-apparat fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju, infezzjoni bil-virus tal-herpes (inkluż ċitomegalovirus - CMV), infezzjoni fl-enterokolite, sepsis (inkluż każijiet mhux komuni b'riżultat fatali)
<i>Mhux magħrufa</i>	riattivazzjoni tal-epatite B
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>	
<i>Komuni ħafna</i>	majelosoppressjoni (li tinkludi anemija, newtopenija, trombocitopenija)
<i>Komuni</i>	newtopenja bid-deni
<i>Mhux komuni</i>	limfodenopatija, limfopenija
<i>Rari</i>	aplasija pura taċ-ċelluli ħomor
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b>	
<i>Mhux komuni</i>	sensittività eċċessiva (li tinkludi eritema nodosum)
<i>Rari</i>	xokk anafilattiku
<b>Disturbi fis-sistema endokrinarja</b>	
<i>Mhux komuni</i>	ipotirojdiżmu
<i>Rari</i>	ipertirojdiżmu, tirojdite
<b>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</b>	
<i>Komuni</i>	disturbi fl-aptit <sup>a</sup> , iperurikemija
<i>Mhux komuni</i>	sindrome tal-lisi tat-tumur, deidratazzjoni, ipoalbuminemija, iperkolesterolemija
<i>Rari</i>	dijabete mellitus
<b>Disturbi psikjatriċi</b>	
<i>Komuni</i>	dipressjoni, nuqqas ta' rqađ
<i>Mhux komuni</i>	ansjetà, stat ta' konfużjoni, daħk/tbissim/biki patoloġiku, tnaqqis fil-libido
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>	
<i>Komuni ħafna</i>	uġiġħ ta' ras
<i>Komuni</i>	newropatija (li tinkludi newropatija periferali), sturdament, indeboliment fis-sens tat-togħma, nġhas
<i>Mhux komuni</i>	ħruġ ta' demem fis-SNC <sup>*b</sup> , sinkope, roġħda, amnesija, disturb fil-bilanċ
<i>Rari</i>	inċident ċerebrovaskulari, attakk iskemiku temporanju, konvulżjoni, nevríte ottika, is-VII paralizi tan-nervituri, dimenzja, atassja
<b>Disturbi fl-ġhajnejn</b>	
<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, žieda fid-dmugħ
<b>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</b>	
<i>Komuni</i>	żanżin fil-widnejn
<i>Mhux komuni</i>	telf tas-smiġħ, sturdament

<b>Disturbi fil-qalb</b>	
<i>Komuni</i>	insuffiċjenza kongestiva tal-qalb/disfunzjoni kardijaka* <sup>c</sup> , tnixxija ta' likwidu mill-perikardju*, aritmija (li tinkludi takikardija), palpazzjonijiet
<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, zieda fit-troponin
<i>Rari</i>	cor pulmonale, mijokardite, sindrome koronarju akut, waqfien tal-qalb, titwil tal-PR fuq l-elettrokardjogramma, mard tal-arterji koronarji, plewroperikardite
<i>Mhux magħrufa</i>	fibrillazzjoni atrijali/taħbit mgħaġel atrijali
<b>Disturbi vaskulari</b>	
<i>Komuni ħafna</i>	emorraġija* <sup>d</sup>
<i>Komuni</i>	pressjoni għolja, fwawar
<i>Mhux komuni</i>	pressjoni tad-demem baxxa ħafna, tromboflebite profonda, trombożi
<i>Rari</i>	trombożi fil-vini fondi, emboliżmu, livedo reticularis
<i>Mhux magħruf</i>	mikroangjopatija trombotika
<b>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</b>	
<i>Komuni ħafna</i>	tnixxija ta' likwidu mill-plewra*, qtugh 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, bronkospażmu, azzma, chylothorax*
<i>Rari</i>	emboliżmu pulmonari, sindrome ta' problema respiratorja akuta
<i>Mhux magħrufa</i>	mard interstizjali tal-pulmun
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>	
<i>Komuni ħafna</i>	dijarea, rimettar, stitikezza, tqalligh, ugiġh addominali
<i>Komuni</i>	ħrug 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 tibra', mard ta' rifluss gastroesofagali
<i>Rari</i>	gastroenteropatija li tiffle il-proteini, sadd ta' l-intestini, fistla anali
<i>Mhux magħrufa</i>	emorraġija gastro-intestinali fatali*
<b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b>	
<i>Mhux komuni</i>	epatite, koleċistite, kolestasi
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</b>	
<i>Komuni ħafna</i>	raxx tal-ġilda <sup>e</sup>
<i>Komuni</i>	alopecja, dermatite (li tinkludi ekzema), ħakk, akne, ġilda xotta, urtikarja, iperidrosi
<i>Mhux komuni</i>	dermatosi newtrofilika, sensitività għad-dawl, disturbi fil-pigmentazzjoni, pannikulite, ulċera fil-ġilda, kundizzjonijiet bullozi, 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 <sup>f</sup>
<b>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</b>	
<i>Komuni ħafna</i>	uġiġh muskoloskeletriku <sup>g</sup>
<i>Komuni</i>	artralġja, majalġja, dgħjufija fil-muskoli, ebusija muskoloskeletal, spażmi fil-muskoli
<i>Mhux komuni</i>	rabdomijolosi, osteonekrozi, infjammazzjoni tal-muskoli, tendonite, artrite
<i>Rari</i>	fużjoni mdewma ta' epifizijiet, <sup>h</sup> diżabilità fit-tkabbir <sup>h</sup>
<b>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</b>	
<i>Mhux komuni</i>	indeboliment tal-kliewi (li jinkludi insuffiċjenza renali), frekwenza urinarja, proteinurija
<i>Mhux magħrufa</i>	sindrome nefrotiku
<b>Kondizzjonijiet ta' waqt it-tqala, il-ħlas u wara l-ħlas</b>	
<i>Rari</i>	Abort
<b>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</b>	
<i>Mhux komuni</i>	ginekomastija, disturb mestrwali



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

<sup>a</sup> Jinkludi tnaqqis fl-aptit, tixba' kmieni, żieda fl-aptit.

<sup>b</sup> Jinkludi emorraġija fis-sistema nervuża ċentrali, ematoma ċerebrali, emorraġija ċerebrali, ematoma extradural, emorraġija intrakranjali, puplesija emorraġika, emorraġija subaraknodji, ematoma subdurali, u emorraġija subdurali.

<sup>c</sup> Jinkludi żieda fil-peptide natrijuretiku fil-mohh, disfunzjoni ventrikulari, disfunzjoni fil-ventrikolu tax-xellug, disfunzjoni fil-ventrikolu tal-lemin, insuffiċjenza kardijaka, insuffiċjenza akuta tal-qalb, insuffiċjenza kronika tal-qalb, attakk kongestiv tal-qalb, kardjomijopatija, kardjomijopatija kongestiva, disfunzjoni dijastolika, tnaqqis fil-porzjon ta' tfigh 'il barra ventrikulari u insuffiċjenza ventrikulari, insuffiċjenza tal-ventrikolu tax-xellug, insuffiċjenza tal-ventrikolu tal-lemin, u ipokinesija ventrikolari.

<sup>d</sup> Jeskludi hrug ta' demm gastrointestinali u hrug ta' demm fis-SNC; dawn ir-reazzjonijiet avversi huma rrapportati taht is-sistema tal-klassi tal-organi ta' disturbi gastrointestinali u s-sistema tal-klassi tal-organi ta' disturbi fis-sistema nervuża, rispettivament.

<sup>e</sup> 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 pruritiku, raxx bil-ponot, raxx vesikulari, qxur fil-gilda, irritazzjoni tal-gilda eruzzjoni tossika tal-gilda, urtikarja vesiculosa, u raxx vaskulitiku.

<sup>f</sup> Fl-ambitu ta' wara t-tqeghid 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' SPRYCEL jew ma' prodott medicinali li nghata fl-istess hin.

<sup>g</sup> Ġie rrapportat uġiġh muskoluskelettriku waqt jew wara t-twaqqif tal-kura.

<sup>h</sup> Il-frekwenza rrapportata bhala komuni fl-istudji pedjatriċi.

<sup>i</sup> Edima gravitazzjonali, edima lokalizzata, edima periferali.

<sup>j</sup> Edima konguntivali, edima fl-ghajnejn, nefha fl-ghajnejn, edima fil-kappell tal-ghajnejn, edima fil-wiċċ, edima fix-xufftejn, edima makulari, edima fil-halq, edima orbitali, edima periorbitali, nefha fil-wiċċ.

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

<sup>l</sup> Nefha fil-parti ġenitali, edima fis-sit tal-inċiżjoni, edima ġenitali, edima fil-pene, nefha fil-pene, edima fl-iskrotum, nefha fil-gilda, nefha fit-testikoli, nefha vulvovaginali.

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

## Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

### Majelosuppressjoni

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

### Emorraġija

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

### Żamma ta' fluwidu

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

Ir-rata kumulattiva ta' effużjoni plewrali relatata ma' dasatinib (il-gradi 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 nghataw dasatinib kellhom effużjonijiet plewrali rikorrenti. Sbatax-il

pazjent kellhom 2 reazzjonijiet avversi separati, 6 kellhom 3 reazzjonijiet avversi, 18 kellhom minn 4 sa 8 reazzjonijiet avversi u 5 kellhom > 8 episodji ta' effużjonijiet plewrali.

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

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

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

L-effużjoni plewrali ma dgħajfitx 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 interrużżjonijiet tad-doża jew aġġustament tad-doża.

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

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

#### Pressjoni għolja arterjali pulmonari (PAH)

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

#### Titwil tal-QT

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

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

#### Reazzjonijiet kardijaċi avversi

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

#### Riattivazzjoni tal-epatite B

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

Fl-istudju ta' fażi III dwar l-ottimizzazzjoni tad-doża li sar fuq pazjenti b'CML fil-fażi kronika b'reżistenza jew intolleranza għal terapija b'imatinib fil-passat (il-medjan ta' tul ta' żmien tal-kura kien ta' 30 xahar), l-inċidenza ta' effużjoni mill-plewra u insuffiċjenza kongestiva tal-qalb/disfunzjoni kardijaka kienet iktar baxxa f'pazjenti kkurati bi SPRYCEL 100 mg darba kuljum milli f'dawk kkurati bi SPRYCEL 70 mg darbtejn kuljum. Il-majelosoppressjoni kienet irrappurta wkoll b'mod inqas frekwenti fil-grupp ta' kura li ħa 100 mg darba kuljum (ara Anormalitajiet tat-testijiet tal-laboratorju hawn taht). It-tul ta' żmien medjan tat-terapija fil-grupp li ħa 100 mg darba kuljum kien ta' 37 xahar (medda 1-91 xahar). Ir-rati kumulattivi ta' reazzjonijiet avversi magħżula li kienu rrapportati fid-doża tal-bidu rakkomandata ta' 100 mg darba kuljum huma murija f'Tabella 6a.

**Tabella 6a: Reazzjonijiet avversi magħżula rrapportati fi studju ta' ottimizzazzjoni tad-doża ta' fażi 3 (CML fil-fażi kronika intolleranti jew reżistenti għal imatinib)<sup>a</sup>**

	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
<b>Terminu preferut</b>	Percentwali (%) ta' pazjenti					
<b>Dijarea</b>	27	2	28	2	28	2
<b>Żamma ta' fluwidu</b>	34	4	42	6	48	7
Edima superficjali	18	0	21	0	22	0
Effużjoni plewrali	18	2	24	4	28	5
Edima ġeneralizzata	3	0	4	0	4	0
Effużjoni perikardijaka	2	1	2	1	3	1
Pressjoni għolja pulmonari	0	0	0	0	2	1
<b>Emorraġija</b>	11	1	11	1	12	1
Fsada gastrointestinali	2	1	2	1	2	1

<sup>a</sup> Riżultati tal-istudju ta' ottimizzazzjoni tad-doża ta' fażi 3 rrapportati fil-popolazzjoni (n = 165) b'doża tal-bidu rakkomandata ta' 100 mg darba kuljum

Fl-istudju ta' l-ottimizzazzjoni tad-doża ta' Fażi III f'pazjenti b'CML ta' fażi avanzata u Ph+ ALL, il-medjan tat-tul ta' żmien tal-kura kien ta' 14-il xahar għal CML fil-fażi aċċellerata, 3 xhur għal CML bi blast majelodje, 4 xhur għal CML bi blast limfojde u 3 xhur għal Ph+ ALL. Ir-reazzjonijiet avversi magħżula li kienu rrapportati fid-doża tal-bidu rakkomandata ta' 140 mg darba kuljum huma murija f'Tabella 6b. Giet 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<sup>a</sup>**

Terminu preferut	140 mg darba kuljum n = 304	
	Il-gradi 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 tal-qalb /disfunzjoni tal-qalb <sup>b</sup>	1	0
Effużjoni perikardijaka	2	1
Edima pulmonari	1	1
Emorraġija	23	8
Fsada gastrointestinali	8	6

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

<sup>b</sup> Tinkludi disfunzjoni ventrikulari, insuffiċjenza tal-qalb, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, kardjomijopatija, kardjomijopatija kongestiva, disfunzjoni diastolika, tnaqqis fil-porzjon ta' tfigħ 'il barra, u insuffiċjenza ventrikulari.

Barra minn hekk, kien hemm żewġ studji f'total ta' 161 pazjent pedjatriku b'Ph+ ALL li fihom SPRYCELingħata flimkien ma' kimoterapija. Fl-istudju pivotali, 106 pazjenti pedjatriki rċiew SPRYCEL flimkien ma' kemoterapija fuq reġimen ta' dożaġġ kontinwu. Fi studju ta' appoġġ, ta' 55 pazjent pedjatriku, 35 rċiew SPRYCEL flimkien ma' kimoterapija fuq reġimen ta' dożaġġ mhux kontinwu (ġimagħtejn fuq il-kura segwiti minn ġimġha sa ġimagħtejn mingħajr kura) u 20 irċiew SPRYCEL flimkien ma' kimoterapija fuq reġimen tad-dożaġġ kontinwu. Fost il-126 pazjent pedjatriku b'Ph+ ALL ikkurati bi SPRYCEL 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'  $\geq 10\%$  fil-pazjenti fuq reġimen tad-dożaġġ kontinwu huma murija f'Tabella 7. Ta' min jinnota li l-effużjoni plewrali giet irrappurtata f'7 (5.6%) f'dan il-grupp, u għalhekk mhijiex inkluża fit-tabella.

**Tabella 7: Reazzjonijiet avversi rrappurtati f' $\geq 10\%$  tal-pazjenti pedjatriki b'Ph+ ALL ikkurati b'SPRYCEL fuq reġimen tad-dożaġġ kontinwu flimkien ma' kimoterapija (N=126)<sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> Fl-istudju pivotali, fost il-106 pazjenti totali, 24 pazjent irċiew it-trab għal sospensjoni orali tal-inqas darba, li 8 minnhom irċiew 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 SPRYCEL: newtrogenija (21 %), tromboċitopenija (19 %), u anemija (10 %). Wara minimu ta' 60 xahar ta' follow-up, ir-rati kumulattivi ta' newtrogenija, tromboċitopenija, u anemija kienu ta' 29 %, 22 % u 13 %, rispettivament.

Fil-każ ta' pazjenti kkurati bi SPRYCEL u li kienu ddijanostikati għall-ewwel darba b'CML fil-fażi kronika li kellhom mijolosuppressjoni ta' grad 3 jew 4, normalment 1.6 % tal-pazjenti irkupraw wara twaqqif qasir tad-doża u/jew tnaqqis u twaqqif permanenti tal-kura wara minimu ta' 12-il xahar ta' follow-up. Wara minimu ta' 60 xahar ta' follow-up ir-rata kumulattiva ta' twaqqif permanenti minhabba 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, newtrogenija, 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 pprezentati 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<sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> Riżultati tal-istudju ta' ottimizzazzjoni tad-doża ta' fażi 3 rrapportati fil-follow up ta' sentejn għall-istudju.

<sup>b</sup> Riżultati tal-istudju CA180-034 fid-doża tal-bidu rakkomandata ta' 100 mg darba kuljum.

<sup>c</sup> Riżultati tal-istudju CA180-035 fid-doża tal-bidu rakkomandata ta' 140 mg darba kuljum.

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

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

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

#### Bijokimika

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

#### Follow-up wara sentejn

Żidiet ta' grad 3 jew 4 ta' transaminażi jew bilirubin ġew irrappurtati f'1 tal-pazjenti b'CML b'fażi kronika (reżistenti jew intolleranti għal imatinib) imma ż-żidiet kienu rapportati wkoll bi frekwenza oġhla 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-faži kronika tal-ottimizzazzjoni tad-doża ta' Faži III, židiet ta' grad 3 jew 4 ta' transaminases jew bilirubin ġew irrappurtati f'  $\leq 1\%$  tal-pazjenti b'incidenza baxxa simili fl-erba' gruppi ta' trattament. Fl-istudju ta' Faži III dwar l-ottimizzazzjoni tad-doża fil-faži avvanzata ta' CML u Ph+ ALL ġew irrappurtati 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 bi SPRYCEL li kellhom livelli normali tal-linja baži sofrew ipokalċemija 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-kalċju ma' sintomi kliniċi. Pazjenti li żviluppaw ipokalċemija ta' grad 3 jew 4 spiss fiequ b'supplimentazzjoni orali ta' calcium. Ipokalċemija, ipokalemija u ipofosfatimja ta' grad 3 jew 4 ġew irrappurtati f' pazjenti bil-fażijiet kollha ta' CML imma kienu rrappurtati bi frekwenza akbar f' pazjenti b'CML splussiva tal-majelojd jew tal-limfojde u Ph+ ALL. Židiet ta' grad 3 jew 4 fil-krejtatinina kienu rrappurtati f'  $< 1\%$  tal-pazjenti b'CML fil-faži kronika u kienu rrappurtati bi frekwenza li tiżdied ta'  $1$  sa  $4\%$  tal-pazjenti b'CML fil-faži avvanzata.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Il-profil tas-sigurtà ta' SPRYCEL 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' SPRYCEL mogħti fimkien ma' kimoterapija fil-pazjenti pedjatriċi b'Ph+ ALL kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' SPRYCEL 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' SPRYCEL fil-popolazzjoni tal-anzjani kien simili għal dak fil-popolazzjoni aktar żagħżuġha, pazjenti li jkollhom 65 sena u aktar, għandhom possibbiltà akbar li jkollhom ir-reazzjonijiet avversi rrappurtati b'mod komuni bħal għeja, effużjoni plewrali, qtugħ ta' nifs, sogħla, emorraġija fil-parti ta' isfel tal-apparat gastrointestinali, u disturb fl-aptit u huma aktar probabbli li jesperjenzaw reazzjonijiet avversi rrappurtati b'mod anqas frekwenti bħal distensjoni addominali, sturdament, effużjoni perikardijaka, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, u tnaqqis fil-piż u għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

### **4.9 Doża eċċessiva**

L-esperjenza b'doża eċċessiva ta' SPRYCEL fl-istudji kliniċi hija limitata għal każijiet iżolati. L-ogħla doża eċċessiva ta' 280 mg kuljum għal gimġha 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 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

#### Farmakodinamiċi

Dasatinib jinibixxi l-attività ta' kinase BCR-ABL u kinases tal-familja SRC flimkien ma' numru ta' kinases onkoġeniċi oħra magħżula li jinkludu c-KIT, ephrin (EPH) receptor kinases, u r-riċettur 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-enzima BCR-ABL.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

*In vitro*, idasatinib hu attiv f'linji ta' ċelluli bil-lewkimja li jirrappreżentaw varjanti ta' mard sensitiv u reżistenti għal imatinib. Dawn l-istudji mhux kliniċi juru li dasatinib jista' jegħleb ir-reżistenza għal imatinib li jirriżulta minn espressjoni żejda ta' BCR-ABL, mutazzjonijiet fid-domain tal-kinase BCR-ABL, attivazzjoni ta' passaġġi tas-senjalazzjoni alternattivi li jinvolvu l-kinasi tal-familja SRC (LYN, HCK), u espressjoni żejda tal-ġene tar-reżistenza għal hafna 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 reżistenti jew intolleranti għal imatinib. Studju wiehed mhux komparattiv fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali sar f'pazjenti f'fażi kronika li fuqhom, it-trattament tal-bidu b'400 jew 600 mg ta' imatinib ma' ħadimx. Id-doża tal-bidu kienet ta' 70 mg ta' dasatinib darbtejn kuljum. Kienu permessi modifikazzjonijiet fid-doża sabiex itejbu l-attività jew jikkontrollaw it-tossicità (ara sezzjoni 4.2).

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

L-effikaċja ta' dasatinib hi bbażata fuq rati ta' risponsi 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  $\geq 65$  sena u 5 % kellhom  $\geq 75$  sena.

#### CML ta' fażi kronika - Iddijanostikata għall-ewwel darba

Studju internazzjonali, open-label, multicentriku, komparattiv, ta' Fażi III li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, twettaq fuq pazjenti adulti li kienu ddiġanjostikati għall-ewwel darba b'CML fil-fażi kronika. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu jew 100 mg SPRYCEL 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 shiħ (CMR). L-istudju għadu għaddej.

Total ta' 519-il pazjent intgħażlu b'mod każwali għal grupp ta' kura: 259 biex jirċievu SPRYCEL u 260 biex jirċievu imatinib. Il-karatteristiċi tal-linja bażi kienu bbalanċjati tajjeb bejn iż-żewġ grupp ta' kura fir-rigward tal-età (il-medjan tal-età kien ta' 46 sena għall-grupp ta' SPRYCEL 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' SPRYCEL 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' SPRYCEL 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 minħabba l-progressjoni tal-marda seħħ fi 3 % tal-pazjenti kkurati bi SPRYCEL u 5 % tal-pazjenti kkurati b'imatinib.

B'minimu ta' follow-up ta' 60 xahar, 60 % tal-pazjenti randomizzati għall-grupp ta' SPRYCEL u 63 % tal-pazjenti randomizzati għall-grupp ta' imatinib kienu għadhom qegħdin jirċievu il-kura tal-ewwel għażla. Il-waqfien fi żmien 60 xahar minħabba l-progressjoni tal-marda seħħ fi 11 % tal-pazjenti kkurati bi SPRYCEL u f'14 % tal-pazjenti kkurati b'imatinib.

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



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

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

<sup>a</sup> Rispons ċitogeniku shiħ ikkonfermat (cCCyR) hu definit bħala rispons osservata f'zewġ okkażjonijiet konsekuttivi (mill-inqas b'intervall ta' 28 jum).

<sup>b</sup> Rispons ċitogenetiku komplet (CCyR) hu bbażat fuq evalwazzjoni ċitogenika waħda tal-mudullun.

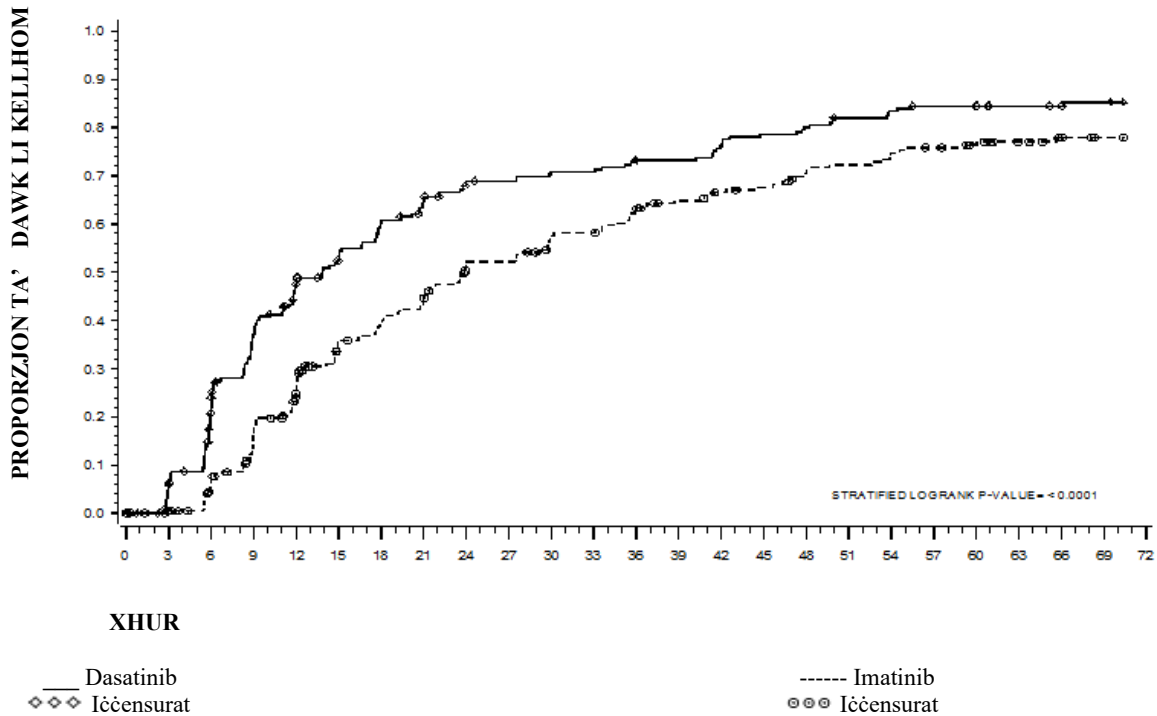
<sup>c</sup> Rispons molekulari maġġuri (fi kwalunkwe hin) kien definit bħala proporzjonijiet ta' BCR ABL ≤ 0.1 % minn RQ PCR f'kampjuni tad-demem periferali standardizzati fuq l-iskala Internazzjonali. Dawn huma rati kumulattivi li jirrapprezentaw follow up minimu għall-qafas ta' żmien speċifikat.

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

Wara 60 xahar ta' follow-up, iż-żmien medjan għal cCCyR kien ta' 3.1 xhur fil-grupp ta' SPRYCEL 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' SPRYCEL u 15.0-il xahar fil-grupp ta' imatinib f' pazjenti b'MMR. Dawn ir-riżultati huma konsistenti ma' dawk li deheru 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)**



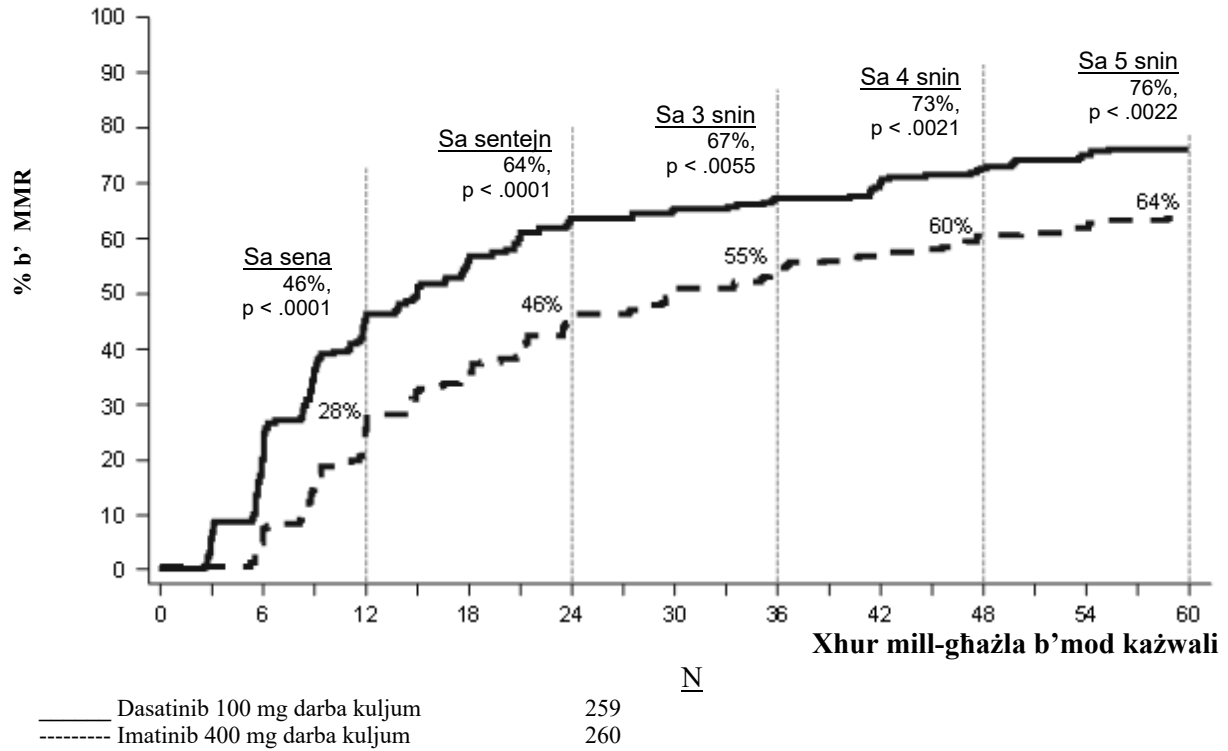
GRUPP # TA' PERSUNI LI KELLHOM RISPONS / # TA' PARTEĊIPANTI LI NTGHAŻLU B'MOD KAŻWALI  
PROPORZJON TA' PERIKLU (95 % CI)

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

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

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

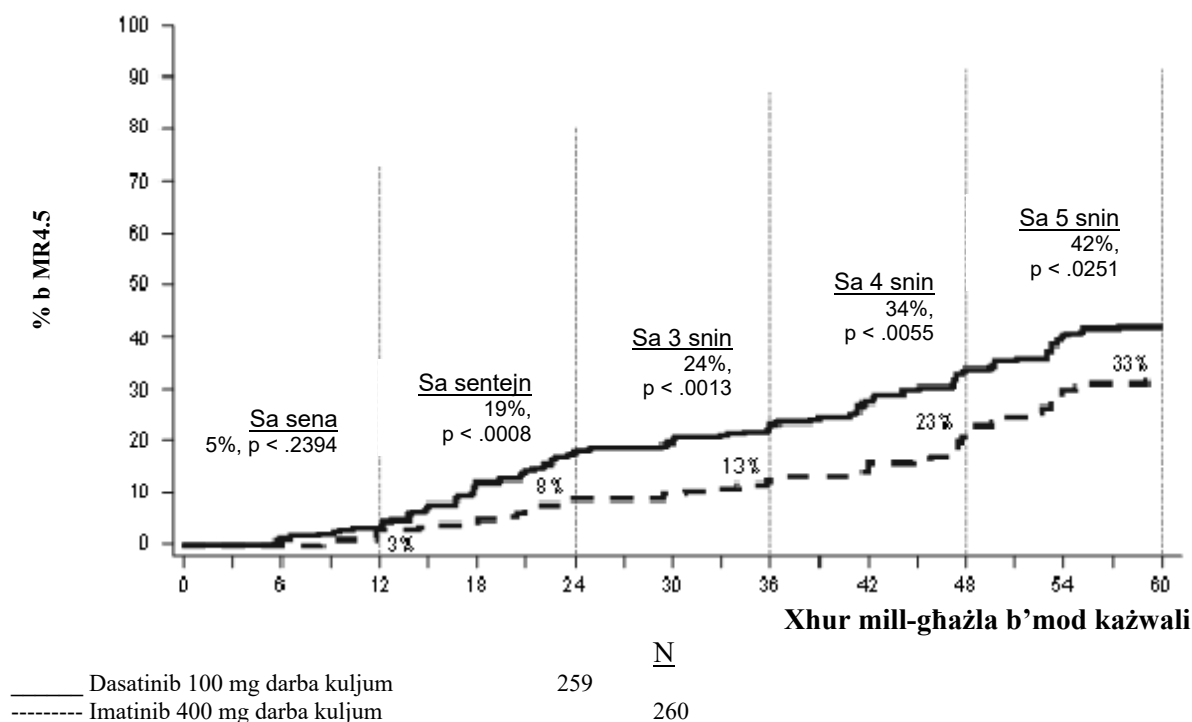
**Figura 2: Rati ta' MMR maż-żmien - il-pazjenti kollha magħżula b'mod aleatorju fi studju ta' fażi 3 ta' pazjenti ddijanostikati għall-ewwel darba b'CML fil-fażi kronika)**



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

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

**Figura 3: Rati ta' MR4.5 maż-żmien - il-pazjenti kollha magħzula b'mod każwali fi studju ta' fażi 3 ta' pazjenti ddiġanjostikati 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 oghla fil-grupp ta' SPRYCEL meta mqabbel mal-grupp ta' imatinib (riskju baxx: 90 % u 69 %; riskju intermedju: 71 % u 65 %; riskju għoli: 67 % u 54 %, rispettivament).

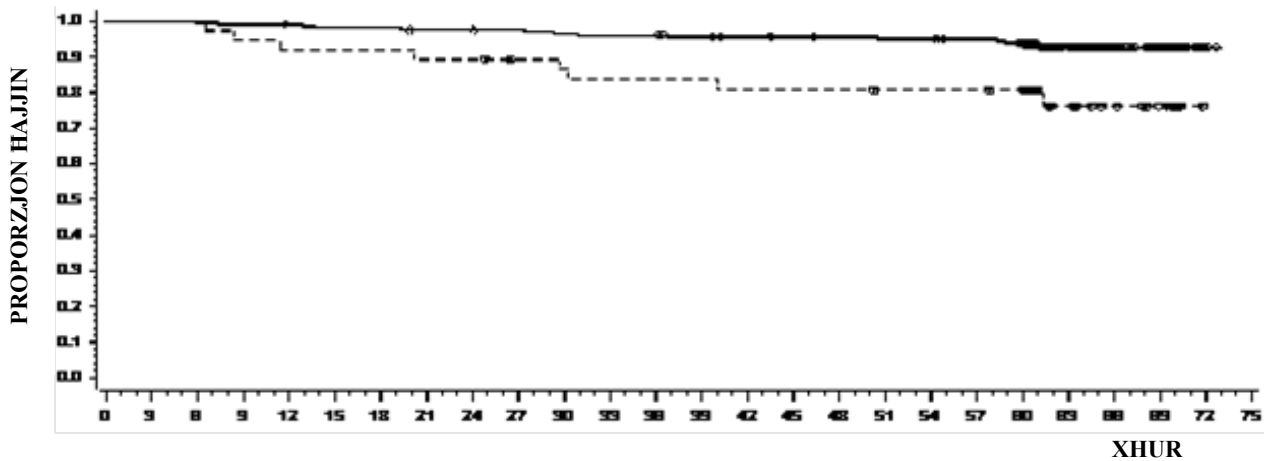
F'analizi addizzjonali, kienu aktar il-pazjenti kkurati b'dasatinib (84 %) li kisbu rispons molekulari bikri (definit bhala livelli ta' BCR-ABL ta' 10 % wara 3 xhur) meta mqabbla ma' pazjenti kkurati b'imatinib (64 %). Pazjenti li kisbu rispons molekulari bikri kellhom riskju aktar baxx ta' trasformazzjoni, rata oghla ta' sopravivenza minghajr progressjoni (PFS) u rata oghla ta' sopravivenza globali (OS), kif muri f'Tabella 10.

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

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

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

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



**Pazjenti f'riskju**

$\leq 10\%$	198	198	197	196	195	193	193	191	191	190	188	187	187	184	182	181	180	179	179	177	171	96	54	29	3	0
$> 10\%$	37	37	37	35	34	34	34	33	33	31	30	29	29	29	28	28	28	27	27	27	26	15	10	6	0	0

—  $\leq 10\%$   
 ◆◆◆ Iċċensurat

-----  $> 10\%$   
 ○○○ Iċċensurat

GRUPP	# MWIET / # Land Patient	MEDJAN (95 % CI)	PROPORZJON TA' PERIKLU (95 % CI)
$\leq 10\%$	14/198	(. - .)	
$> 10\%$	8/37	(. - .)	

0.29

(0.12 - 0.69)

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

F'pazjenti li rrapportaw progressjoni tal-marda jew li waqqfu t-terapija b'dasatinib jew imatinib, twestaq 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-faži 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 Ċitogeniku Maġġuri (MCyR).

***Studju 1***

Sar studju mhux komparattiv, open-label, fejn l-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali b'aktar minn ċentru wieħed 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-dijanjsi 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 ematologiku 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 disgħin 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 gara aktar spiss fil-fergħa ta' dasatinib (36 %) u milli fil-fergħa ta' imatinib (29 %). B' mod partikolari, 22 % tal-pazjenti rrapportaw respons ċitogeniku komplet (CCyR) fil-fergħa ta' dasatinib waqt li 8 % biss kisbu CCyR fil-fergħa ta' imatinib. Bi trattament u follow-up itwal (medjan ta' 24 xahar), inkiseb MCyR fi 53 % tal-pazjenti ttrattati b' dasatinib (CCyR f' 44 %) u 33 % tal-pazjenti ttrattati b' imatinib (CCyR fi 18 %) qabel il- crossover. Fost il-pazjenti li rċevew imatinib 400 mg qabel id-dhul fl-istudju, MCyR inkiseb f' 61 % tal-pazjenti fil-fergħa ta' dasatinib u 50 % fil-fergħa ta' imatinib.

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

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

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

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

## *Studju 2*

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

Total ta' 387 pazjent rċevew dasatinib 70 mg darbtejn kuljum (288 reżistenti u 99 intolleranti għal imatinib). Iż-żmien medjan mid-dijanjsi sal-bidu tat-trattament kien ta' 61 xahar. Il-maġġoranza tal-pazjenti (53 %) kienu ħadu trattament b' imatinib qabel għal aktar minn tliet snin. Il-pazjenti l-aktar reżistenti (72 %) kienu rċevew > 600 mg imatinib. Barra imatinib, 35 % tal-pazjenti kienu rċevew kimoterapja ċitotossika qabel, 65 % kienu ħadu interferon qabel, u 10 % kienu għamli 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-effikacija 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' rezistenza ghal imatinib ghajr T315I. Ir-rati ta' MCyR wara sentejn kienu simili kemm jekk il-pazjenti kellhom xi mutazzjoni BCR-ABL tal-linja baži, mutazzjoni P-loop, jew ebda mutazzjoni (63 %, 61 % u 62 %, rispettivament).

Fost il-pazjenti rezistenti ghal imatinib, ir-rati stmati ta' PFS kienu ta' 88 % (95 % CI: [84 %-92 %]) wara sena u 75 % (95 % CI: [69 %-81 %]) wara sentejn. Fost il-pazjenti intolleranti ghal 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 magguri wara 24 xahar kienet ta' 45 % (35 % ghal pazjenti rezistenti ghal imatinib u 74 % ghal pazjenti intolleranti ghal imatinib).

#### CML ta' faži acċellerata

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

#### Faži ta' CML ta' majelojde blast

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

#### Faži ta' CML ta' limfojde blast u Ph+ ALL

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

**Tabella 11: Effikaċja fi provi kliniċi single-arm ta' fażi II ta' SPRYCEL<sup>a</sup>**

	<b>Kronika (n = 387)</b>	<b>Aċċellerata (n = 174)</b>	<b>Majelojde blast (n = 109)</b>	<b>Limfojde blast (n = 48)</b>	<b>Ph+ ALL (n = 46)</b>
<b>Rata ta' rispons ematoloġika<sup>b</sup> (%)</b>					
MaHR (95 % CI)	mhux applikabbli	<b>64% (57-72)</b>	<b>33% (24-43)</b>	<b>35% (22-51)</b>	<b>41% (27-57)</b>
CHR (95 % CI)	<b>91% (88-94)</b>	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)
<b>Tul ta' MaHR (%; stimi Kaplan-Meier)</b>					
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)
<b>Rispons ċitogenetiku<sup>c</sup> (%)</b>					
MCyR (95 % CI)	<b>62% (57-67)</b>	40% (33-48)	34% (25-44)	52% (37-67)	57% (41-71)
CCyR (95 % CI)	54% (48-59)	33% (26-41)	27% (19-36)	46% (31-61)	54% (39-69)
<b>Sopravivenza (%; stimi Kaplan-Meier)</b>					
<b>Hielsa minn progressjoni</b>					
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)
<b>Ġenerali</b>					
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.

<sup>a</sup> Numbri b'tipa skura huma r-riżultati ta' punti ta' tmiem primarji.

<sup>b</sup> Kriterji tar-rispons ematoloġiku (ir-risponsi kollha kkonfermati wara 4 ġimgħat): Respons ematoloġiku maġġuri: (MaHR) = rispons ematoloġiku shiħ (CHR) + ebda evidenza ta' lewkimja (NEL).

CHR (CML kronika): Ċelloli tad-demmm bojod (WBC) ≤ ULN istituzzjonali, plejtlits < 450,000/mm<sup>3</sup>, 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 avvanzata): WBC ≤ ULN istituzzjonali, ANC ≥ 1,000/mm<sup>3</sup>, plejtlits ≥ 100,000/mm<sup>3</sup>, 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/mm<sup>3</sup> u < 1,000/mm<sup>3</sup>, jew platelets ≥ 20,000/mm<sup>3</sup> u ≤ 100,000/mm<sup>3</sup>.

<sup>c</sup> Kriterji ta' rispons ċitogenetiċi: totali (0 % Ph+ metafażi) jew parzjali (> 0 %-35 %). MCyR (0 %-35 %) jikkombina kemm rispons shiħ 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-effikaċja 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-fażi kronika, il-punt aħhari primarju kien l-MCyR f'pazjenti reżistenti għal imatinib. Il-punt aħhari sekondarju prinċipali kien l-MCyR bil-livell tad-doża totali ta' kuljum fil-pazjenti reżistenti 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 reżistenti 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 aħħari 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 pprezentati f'Tabelli 12 u 13.

**Tabella 12: L-Effikaċja ta' SPRYCEL fi studju ta' ottimizzazzjoni tad-doża ta' fażi III: CML fil-fażi kronika rezistenti jew intolleranti għal imatinib (riżultati ta' sentejn)<sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> Riżultati rrapportati fid-doża tal-bidu rakkomandata ta' 100 mg darba kuljum.

<sup>b</sup> Kriterji tar-rispons ematoloġiku (ir-risponsi kollha kkonfermati wara 4 ġimgħat): Rispons ematoloġiku komplet (CHR) (CML kronika): WBC ≤ ULN istituzzjonali, plejtlits < 450,000/mm<sup>3</sup>, 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.

<sup>c</sup> Kriterji tar-rispons ċitoġeniku: shiħ (0 % Ph+ metafazijiet) jew parzjali (> 0 %–35 %). MCyR (0 %–35 %) jgħaqqad flimkien risponsi kemm shaħ kif ukoll parzjali.

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

**Tabella 13: Effikaċja fit-tul ta' SPRYCEL fi studju ta' ottimizazzjoni tad-doża ta' fażi 3: pazjenti b'CML fil-fażi kronika reżistenti jew intolleranti għal imatinib <sup>a</sup>**

	Perjodu minimu ta' follow-up			
	sena	sentejn	5 snin	7 snin
<b>Rispons molekulari maġġuri</b>				
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)
<b>Sopravivenza mingħajr progressjoni tal-marda<sup>b</sup></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)
<b>Sopravivenza globali</b>				
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)

<sup>a</sup> Riżultati rrapportati fid-doża tal-bidu rakkomandata ta' 100 mg darba kuljum.

<sup>b</sup> Il-progressjoni kienet definita bhala żieda fl-ghadd 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 rievew 100 mg darba kuljum, MCyR inkiseb f'77 % u CCyR f'67 %.

### Studju 2

Fl-istudju ta' CML fil-fażi avanzata u Ph+ ALL, il-punt aħhari primarju kien MaHR. Total ta' 611-il pazjent ġew magħżula b'mod każwali għall-grupp ta' dasatinib 140 mg darba kuljum jew għall-grupp ta' dasatinib 70 mg darbtejn kuljum. Il-perjodu medju ta' trattament kien ta' madwar 6 xhur (medda 0.03-31 xahar).

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

**Tabella 14: Effikaċja ta' SPRYCEL fi studju ta' ottimizazzjoni tad-doża ta' fażi III: CML f'fażi avvanzata u Ph+ ALL (riżultati ta' sentejn)<sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> Riżultati rrappurtati fid-doża tal-bidu rakkomandata ta' 140 mg darba kuljum (ara sezzjoni 4.2).

<sup>b</sup> 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 < ULN istituzzjonali, ANC ≥ 1,000/mm<sup>3</sup>, plejtlits ≥ 100,000/mm<sup>3</sup>, l-ebda blast jew promajeloċiti fid-demmm periferali, blasts fil-mudullun ≤ 5 %, < 5 % majeloċiti flimkien ma' metamajeloċiti fid-demmm periferali, basofili fid-demmm periferali < 20 %, u l-ebda involviment extramedullari.

NEL: l-istess kriterji bħal fil-każ ta' CHR iżda ANC ≥ 500/mm<sup>3</sup> u < 1,000/mm<sup>3</sup>, jew plejtlits ≥ 20,000/mm<sup>3</sup> u ≤ 100,000/mm<sup>3</sup>.

<sup>c</sup> MCyR jgħaqqad 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-faży 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-faży tal-blast tal-limfojde kkurati bil-kors ta' 140 mg darba kuljum, il-medjan tat-tul ta' żmien tal-MaHR kien ta' 5 xhur, il-medjan tal-PFS kien ta' 5 xhur u l-medjan tas-sopravivenza totali kien ta' 11-il xahar.

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

### Popolazzjoni pedjatrika

#### Pazjenti pedjatriki b'CML

Fost 130 pazjent b'CML fil-faży kronika (CML-CP) ittrattati f'żewġ studji pedjatriki, prova ta' Faży I, open-label, mhux randomizzata, li tvarja fid-doża u prova ta' Faży II open-label, mhux randomizzata, 84 pazjent (esklussivament mill-prova ta' Faży II) ġew iddijanostikati għall-ewwel darba b'CML-CP u 46 pazjent (17 mill-prova ta' Faży I u 29 mill-prova ta' Faży II) kienu reżistenti jew intolleranti għal kura preċedenti b'imatiniib. Sebgha u disghin mill-130 pazjent pedjatriku b'CML-CP ġew ikkurati bi SPRYCEL pilloli 60 mg/m<sup>2</sup> 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 aħħarija 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' SPRYCEL f'pazjenti pedjatriċi bi CML-CP**  
**Rispons kumulattiv maż-żmien skont perjodu ta' follow-up minimu**

	<b>3 xhur</b>	<b>6 xhur</b>	<b>12-il xahar</b>	<b>24 xahar</b>
<b>CCyR</b>				
<b>(95 % CI)</b>				
Iddijanjistikati għall-ewwel darba (N = 51) <sup>a</sup>	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) <sup>b</sup>	45.7 % (30.9, 61.0)	71.7 % (56.5, 84.0)	78.3 % (63.6, 89.1)	82.6 % (68.6, 92.2)
<b>MCyR</b>				
<b>(95 % CI)</b>				
Iddijanjistikati għall-ewwel darba (N = 51) <sup>a</sup>	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) <sup>b</sup>	60.9 % (45.4, 74.9)	82.6 % (68.6, 92.2)	89.1 % (76.4, 96.4)	89.1 % (76.4, 96.4)
<b>MMR</b>				
<b>(95 % CI)</b>				
Iddijanjistikati għall-ewwel darba (N = 51) <sup>a</sup>	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) <sup>b</sup>	15.2 % (6.3, 28.9)	26.1 % (14.3, 41.1)	39.1 % (25.1, 54.6)	52.2 % (36.9, 67.1)

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

<sup>b</sup> Pazjenti minn studji pedjatriċi ta' Fazi I u Fazi II ta' CML-CP rezistenti jew intolleranti għal imatinib li rċievew il-formulazzjoni tal-pillola orali

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

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

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

Kien hemm 33 pazjent pedjatriku ddijanjistikati għall-ewwel darba b'CML-CP li rċievew SPRYCEL trabb għal sospensjoni orali b'doża ta' 72 mg/m<sup>2</sup>. Din id-doża tirrappreżenta 30 % esponiment anqas baxx meta mqabbel mad-doża rakkomandata (ara sezzjoni 5.2. tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal SPRYCEL trab għal sospensjoni orali). F'dawn il-pazjenti, CCyR u MMR kienu CCyR: 87.9 % [95% CI: (71.8-96.6)] u MMR: 45.5 % [95 % CI: (28.1-63.6)] wara 12-il xahar.

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

### Pazjenti pedjatriċi b'ALL

L-effikaċja ta' SPRYCEL 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, irċivew dasatinib b'doża ta' kuljum ta' 60 mg/m<sup>2</sup> fuq reġimen tad-dożagġ kontinwu sa 24 xahar, flimkien ma' kimoterapija. Tnejn u tmenin pazjent irċivew dasatinib pilloli esklussivament u 24 pazjent irċivew dasatinib trab għal sospensjoni orali tal-inqas darba, li 8 minnhom irċivew 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 aħhari primarju tal-effikaċja kien ta' 3 snin sopravivenza mingħajr episodji (EFS, event-free survival), li kien 65.5% (55.5, 73.7).

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

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

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

### Assorbiment

Dasatinib huwa assorbit malajr f'pazjenti li jkunu qeġhdin jieħdu 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 għaż-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' xaħam indika żieda ta' 14 % fl-AUC medju ta' dasatinib. Ikla b'ammont baxx ta' xaħam 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 oġhla taħt kondizzjonijiet ta' stat sajjem (47% CV) meta mqabbel ma' kondizzjonijiet ta' ikla bi ftit xaħam (39% CV) u ikla b'ħafna xaħam (32% CV).

Abbażi tal-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni tal-pazjenti, il-varjabbiltà fl-esponiment ta' dasatinib 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-tneħħija (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 klimikament 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 irrapprezenta 29 % tar-radjuattività li kienet qeġhda tiċċirkola fil-plażma. Il-koncentrazzjoni fil-plażma u attività *in vitro* imkejla jindikaw li l-metaboliti ta' dasatinib m'humix mistennija li jkollhom rwol maġġuri fil-farmakoloġija osservata tal-prodott. CYP3A4 huwa enzima maġġuri responsabbli għall-metabolizmu ta' dasatinib.

### Eliminazzjoni

In-nofs hajja 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 bhala metaboliti. Wara doza orali wahda ta' dasatinib ittikkettat b' [<sup>14</sup>C], bejn wiehed u iehor 89 % tad-doza giet eliminata fi zmien 10t ijiem, b' 4 % u 85 % tar-radjuattivita' rkuprata fl-awrina u fl-ippurgar, rispettivament. Dasatinib mhux mibdul ammonta għal 0.1 % u 19 % tad-doza fl-awrina u fl-ippurgar, rispettivament, bil-bqija tad-doza bhala metaboliti.

### Indeboliment epatiku u renali

L-effett ta' indeboliment tal-fwied fuq il-farmakokinetika ta' doza wahda ta' dasatinib, kien evalwat fi 8 pazjenti li kellhom indeboliment moderat tal-fwied li rievew doza ta' 50 mg, u fi 5 pazjenti li kellhom indeboliment sever tal-fwied li rievew doza ta' 20 mg, meta mqabbla ma' persuni normali b' sahhithom li rievew doza ta' 70 mg ta' dasatinib. Il-medja tas-  $C_{max}$  u tal-AUC ta' dasatinib aggstati għad-doza 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 aggstata għad-doza 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 tieghu jitnehhew minimament permezz tal-kilwa.

### Popolazzjoni pedjatrika

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

Fi studju tal-farmakokinetika pedjatrika, l-esponiment ta' dasatinib normalizzat mid-doza ( $C_{avg}$ ,  $C_{min}$  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' dozi orali li jvarjaw minn 60 sa 120 mg/m<sup>2</sup> darba kuljum u 50 sa 110 mg/m<sup>2</sup> tdarbtejn kuljum. Id-dejta ngabret f'zewg studji u wriet li dasatinib gie assorbit malajr. It- $T_{max}$  medju gie osservat bejn 0.5 u 6 sigħat u l- u n-nofs hajja medja varjat minn sagħtejn sa 5 sigħat fil-livelli tad-doza u fil-gruppi tal-età kollha. Il-PK ta' dasatinib uriet il-proporzjonalita' tad-doza b' zieda relatata mad-doza f' esponiment osservat fi pazjenti pedjatriki. Ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti tal-PK ta' dasatinib bejn it-tfal u l-adolessenti. Il-medji geometriki ta' dasatinib  $C_{max}$ , AUC (0-T), u AUC (INF) normalizzat mid-doza deheru li huma simili bejn it-tfal u l-adolessenti bil-livelli tad-doza differenti. Simulazzjoni bbazata fuq il-mudell tal-PPK bassret li rakkomandazzjoni tad-doza għg fuq livelli tal-piz tal-gisem deskritta għall-pillola, f' sezzjoni 4.2, hija mistennija li ttiprovdi esponiment simili għad-doza tal-pillola ta' 60 mg/m<sup>2</sup>. Din id-dejta għandha tigi kkunsidrata jekk il-pazjenti ser jaqilbu minn pilloli għal trab għal sospensjoni orali jew vice versa.

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

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

It-tossicitajiet primarji sehhew fis-sistemi gastrointestinali, ematopojetici, u tal-limfojde. It-tossicita' gastrointestinali kienet ta' limitazzjoni għad-doza 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-tossicita' tal-limfojde fil-firien kienet tikkonsisti minn tnaqqis tal-limfojde tal-lymph nodes, tal-milsa, u tat-timu, u tnaqqis fil-pizijiet 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-kliwi 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-ħin 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' mewg 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-Ħamster 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 skeletrali tal-fetu kemm fil-firien kif ukoll fil-fniek. Dawn l-effetti sehhew f'doži li ma pproduċewx tossiċità fl-omm u dan jindika li dasatinib huwa tossikant selettiv għas-sistema riproduttiva mill-impjantazzjoni sa tmiem l-organoġenezi.

Fil-ġrieden, dasatinib wassal għal immunosuppressjoni, li kienet relatata mad-doża u giet ikkontrollata b'mod effettiv bi tnaqqis tad-doża u/jew tibdil fl-iskeda tad-dożaġġ. Dasatinib kellu potenzjal fototossiku f'analizi ta' neutral red uptake phototoxicity *in vitro* f'fibroblasti tal-ġrieden. Dasatinib kien ikkunsidrat li mhuwiex fototossiku *in vivo* wara l-għoti ta' darba lil ġrieden nisa bla xagħar f'espożizzjonijiet sa 3 darbiet dawk tal-espożizzjoni umana wara l-għoti 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-għonq tal-utru meta ngħataw doži għoljin lin-nisa u ta' adenoma tal-prostata meta ngħataw doži baxxi lill-irġiel. Ir-rilevanza ta' dawn ir-rizultati mill-istudju tal-karċinoġeniċità fil-firien għall-bniedem mhijiex magħrufa.

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

#### Qalba tal-pillola

Lactose monohydrate  
Microcrystalline cellulose  
Croscarmellose sodium  
Hydroxypropylcellulose  
Magnesium stearate

#### Kisi b'rita

Hypromellose  
Titanium dioxide (E171)  
Macrogol 400

## **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

## **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin.

## **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**

SPRYCEL 20 mg, SPRYCEL 50 mg u SPRYCEL 70 mg pilloli miksija b'rita

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

Flixxun HDPE b'għatu tal-polypropylene li ma jinfetaħx faċilment mit-tfal.

Kartuna li fiha 56 pillola miksija b'rita f'4 folji indikati bil-ġranet ta' 14-il pillola miksija b'rita f'kull waħda.

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

Kartuna li fiha flixxun wiehed b'60 pillola miksija b'rita.

SPRYCEL 80 mg, SPRYCEL 100 mg u SPRYCEL 140 mg pilloli miksija b'rita

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

Flixxun HDPE b'għatu tal-polypropylene li ma jinfetaħx faċilment mit-tfal.

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

Kartuna li fiha flixxun wiehed b'30 pillola miksija b'rita.

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 huma magħmulin mill-qalba tal-pillola, mdawwra b'rita sabiex l-espożizzjoni tal-professjonisti tal-kura tas-saħħa għas-sustanza attiva tkun impeduta. L-użu tal-ingwanti tal-latex jew tan-nitril għal rimi xieraq meta jiġu mmaniġġjati pilloli li jitfarrku jew jinqasmod b'mod aċċidentali huwa rrakkomandat, sabiex jitnaqqas kemm jista' jkun ir-riskju ta' espożizzjoni fuq il-ġilda.

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

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

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
L-Irlanda



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

### SPRYCEL 20 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/06/363/004

EU/1/06/363/007

EU/1/06/363/001

### SPRYCEL 50 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/06/363/005

EU/1/06/363/008

EU/1/06/363/002

### SPRYCEL 70 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/06/363/006

EU/1/06/363/009

EU/1/06/363/003

### SPRYCEL 80 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/06/363/013

EU/1/06/363/012

### SPRYCEL 100 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/06/363/011

EU/1/06/363/010

### SPRYCEL 140 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/06/363/015

EU/1/06/363/014

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 ta' Novembru 2006

Data tal-aħħar tiġdid: 15 ta' Lulju 2016

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

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

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

SPRYCEL 10 mg/mL trab għal sospensjoni orali

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Flixxun wieħed ta' trab għal sospensjoni orali fih 990 mg ta' dasatinib (bħala monidrat).

Wara l-kostituzzjoni, flixxun wieħed fih 99 mL ta' sospensjoni orali. Kull mL ta' sospensjoni orali fih 10 mg ta' dasatinib (bħala monoidrat).

### *Eċċipjent b'effett magħruf*

Kull mL ta' sospensjoni orali fih madwar 291 mg ta' sukrożju, 2.1 mg ta' sodju, 0.25 mg ta' benzoat tas-sodju, 0.25 mg ta' aċidu benzojku, 0.017 mg ta' alkoħol benziliku u <10 ppm ta' diossidu tal-kubrit (E220).

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal sospensjoni orali.

Trab abjad għal jagħti fl-isfar.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

SPRYCEL huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti pedjatriċi bi:

- dijanjożi għall-ewwel darba ta' Philadelphia chromosome positive (Ph+) lewkemija majeloġena kronika fil-fażi kronika (Ph+ CML-CP) jew Ph+ CML-CP rezistenti jew intolleranti għal terapija preċedenti inkluż imatinib.
- dijanjożi għall-ewwel darba ta' lewkimja limfoblastika akuta (ALL) Ph+ flimkien ma' kimoterapija.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

#### Pożoloġija

Id-dożaġġ huwa abbażi tal-piż tal-ġisem (ara Tabella 1). Dasatinib jingħata mill-ħalq darba kuljum fil-forma ta' jew SPRYCEL trab għal sospensjoni orali jew pilloli miksija b'rita (ara Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal SPRYCEL pilloli miksija b'rita). 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 trattamenti bi SPRYCEL fi tfal taħt l-età ta' sena.

SPRYCEL pilloli miksija b'rita u SPRYCEL trab għal sospensjoni orali mhumiex bijoekwivalenti. Il-pazjenti li jistgħu jibilgħu l-pilloli u li jixtiequ jaqilbu minn SPRYCEL trab għal sospensjoni orali għal SPRYCEL 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' SPRYCEL trab għal sospensjoni orali għal pazjenti pedjatriċi b'Ph+ CML-CP jew Ph+ ALL u pazjenti adulti b'Ph+ CML-CP li ma jistgħux jibilgħu pilloli shaħ jidher f'Tabella 1.

**Tabella 1: Dożaġġ ta' SPRYCEL trab għal sospensjoni orali għal pazjenti b'Ph+ CML-CP u pazjenti pedjatriċi b'Ph+ ALL (10 mg/mL sospensjoni mal-kostituzzjoni)**

Piż tal-ġisem (kg)	Doża ta' kuljum, mL (mg)
5 sa inqas minn 10 kg	4 mL (40 mg)
10 sa inqas minn 20 kg	6 mL (60 mg)
20 sa inqas minn 30 kg	9 mL (90 mg)
30 sa inqas minn 45 kg	10.5 mL (105 mg)
tal-inqas 45 kg	12 mL (120 mg)

Id-doża għall-użu ta' trab għal sospensjoni orali f'pazjenti adulti b'CML aċċellerata, majelojd jew tal-faži lymphoid blast (faži avvanzata) jew Ph+ ALL ma ġietx determinata.

#### It-tul tat-trattament

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

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

Biex tikseb id-doża rakkomandata, SPRYCEL hu disponibbli bhala pilloli miksija b'rita ta' 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg u 140 mg u trab għal sospensjoni orali (10 mg/mL sospensjoni mal-kostituzzjoni). Iż-żieda jew it-tnaqqis fid-doża hi rakkomandata bbażata fuq ir-rispons u t-tollerabilità tal-pazjent.

#### Żieda fid-doża

Iż-żidiet fid-doża li ġejjin li jidhru f'Tabella 2 huma rakkomandata f'pazjenti pedjatriċi b'Ph+ CML-CP li ma jiksbux rispons ematoloġiku, ċitogenetiku u molekulari bil-punti ta' żmien rakkomandati, għal linji gwida ta' kura attwali, u li jittolleraw il-kura.

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

	Doża (doża massima kull jum)	
	Doża tal-bidu	Żieda
Trab għal sospensjoni orali	4 mL (40 mg)	5 mL (50 mg)
	6 mL (60 mg)	8 mL (80 mg)
	9 mL (90 mg)	12 mL (120 mg)
	10.5 mL (105 mg)	14 mL (140 mg)
	12 mL (120 mg)	16 mL (160 mg)

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

Agġustamenti 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 modifika fid-doża f'pazjenti pedjatriċi b'CML-CP huma miġbura fil-qosor f'Tabella 3. Linji gwida għal pazjenti pedjatriċi b'Ph+ ALL ikkurati f'kombinazzjoni ma' kemoterapija huma f'paragrafu separat wara t-tabella.

**Tabella 3: Agġustamenti fid-doża għal newtropsenja 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)		
	Doża tal-bidu originali	Tnaqqis fid-doża ta' livell wiehed	Tnaqqis fid-doża ta' żewġ livelli
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 originali tal-bidu jew b'doża mnaqqsa.	<b>Trab għal sospensjoni orali</b>	4 mL (40 mg)	3 mL (30 mg)
		6 mL (60 mg)	5 mL (50 mg)
		9 mL (90 mg)	7 mL (70 mg)
		10.5 mL (105 mg)	9 mL (90 mg)
3. Jekk iċ- ċitopenja terġa' sseħħ, irrepeti aspirate tal- mudullun/bijopsija u kompli t- trattament b'doża mnaqqsa.		12 mL (120 mg)	10 mL (100 mg)
			8 mL (80 mg)

ANC: għadd assolut ta' newtrofili

Għal pazjenti pedjatriċi b'Ph+ CML-CP, jekk terġa' sseħħ newtropsenja jew tromboċitopenja ta' Grad  $\geq 3$  waqt rispons ematoloġiku shiħ (CHR), SPRYCEL 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'kazijiet ta' tossiċitajiet ematoloġiċi ta' Grad 1 sa 4. Jekk in-newtropsenja u/jew it-tromboċitopenja jirriżultaw f'dewmien tal-blokk li jmiss ta' kura b'aktar minn 14-il jum, SPRYCEL għandu jiġi interrott u jitkompla bl-istess livell tad-doża ladarba tinbeda l-blokka li jmiss ta' kura. Jekk in-newtropsenja 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'SPRYCEL għandha tiġi interrotta sa ANC >500/μL (0.5 x 10<sup>9</sup>/L), li f'dan il-każ, il-kura tista' titkompla bid-doża sħiħa. Jekk iċ-cellularità tal-mudullun tkun >10%, tista' tiġi kkunsidrata t-tkomplija tal-kura b'SPRYCEL.

#### *Reazzjonijiet avversi mhux ematoloġiċi*

Jekk tiżviluppa reazzjoni avversa moderata mhux ematoloġika ta' grad 2 b'dasatinib, il-kura għandha titwaqqaf sakemm ir-reazzjoni avversa tkun fieqet jew reġgħet lura għal-linja bażi. L-istess doża għandha titkompla jekk din tkun l-ewwel okkorrenza u d-doża għandha titnaqqas jekk din tkun reazzjoni avversa rikorrenti. Jekk tiżviluppa reazzjoni serja mhux ematoloġika ta' grad 3 jew 4 b'dasatinib, irid jitwaqqaf it-trattament sakemm ir-reazzjoni avversa tkun għiet solvuta. Minn hemm 'li quddiem, it-trattament jista' jerga' jinbeda skont il-htieġa b'doża mnaqqsa, jiddependi fuq kemm kienet severa ir-reazzjoni avversa. 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 wiehed ta' tnaqqis fid-doża, skont ir-rakkomandazzjonijiet għal tnaqqis fid-doża għar-reazzjonijiet avversi ematoloġiċi li huma deskritti hawn fuq.

#### *Effużjoni plewrali*

Jekk tkun iddijanostikata effużjoni 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 wiehed u iehor ġimgħa, għandu jiġi kkunsidrat kors ta' dijuretiċi jew kortikosteroidi jew it-tnejn li jingħataw fl-istess hin (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Wara l-fejġan tal-ewwel episodju, għandu jiġi kkunsidrat l-introduzzjoni mill-ġdid ta' dasatinib fl-istess livell ta' doża. Wara l-fejġan ta' episodju sussegwenti, dasatinib bi tnaqqis ta' livell ta' doża wahda għandu jerga' jiġi introdott. Wara l-fejġan 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' SPRYCEL għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5). Jekk ikun possibbli, għandha tintgħażel medikazzjoni konkomitanti bl-ebda potenzjal tal-inibizzjoni tal-enzima jew b'wiehed minimu. Jekk SPRYCEL irid jingħata ma' inibitur qawwi ta' CYP3A4, ikkunsidra tnaqqis fid-doża għal:

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

Għal pazjenti li jkunu qed jieħdu 60 mg jew 40 mg kuljum, ikkunsidra l-interruzzjoni tad-doża ta' SPRYCEL sakemm jitwaqqaf l-inibitur ta' CYP3A4, jew il-qlib għal doża aktar baxxa mal-formulazzjoni ta' trab għal sospensjoni orali. Halli perjodu ta' washout ta' madwar ġimgħa wara li jitwaqqaf l-inibitur qabel terġa' tibda SPRYCEL.

Dawn id-dożi mnaqqsa ta' SPRYCEL 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 SPRYCEL ma jiġix ittollerat wara tnaqqis fid-doża, jew waqqaf l-inibitur qawwi ta' CYP3A4 jew interrompi SPRYCEL sakemm jitwaqqaf l-inibitur. Halli perjodu ta' washout ta' madwar ġimgħa wara li jitwaqqaf l-inibitur qabel tiżdied id-doża ta' SPRYCEL.

Il-linji gwida għal tnaqqis fid-doża għal pazjenti pedjatriċi li fihom SPRYCEL trab għal sospensjoni orali għandu jingħata ma' inibitur qawwi ta' CYP3A4 jidhru f'Tabella 4.

**Tabella 4: Tnaqqis fid-doża għal użu konkomitanti ta' inibituri qawwija ta' CYP3A4 f'pazjenti pedjatriċi**

Piż tal-ġisem (kg)	Doża	
	Doża oriġinali	Tnaqqis fid-doża
<b>Trab għal sospensjoni orali</b>		
5 sa inqas minn 10	4 mL (40 mg)	1 mL (10 mg)
10 sa inqas minn 20	6 mL (60 mg)	1 mL (10 mg)
20 sa inqas minn 30	9 mL (90 mg)	2 mL (20 mg)
30 sa inqas minn 45	10.5 mL (105 mg)	2 mL (20 mg)
tal-inqas 45	12 mL (120 mg)	2.5 mL (25 mg)

#### 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, SPRYCEL għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment epatiku (ara sezzjoni 5.2).

##### Indeboliment renali

Ma sarux studji kliniċi bi SPRYCEL f'pazjenti b'funzjoni renali imnaqsa (l-istudju fuq pazjenti ddijanostikati għall-ewwel darba b'CML fil-fażi kronika eskluđu 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 eskluđu pazjenti b'konċentrazzjoni tal-kreatinina fis-serum > 1.5 darbiet l-ogħlalimitu 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

SPRYCEL għandu jingħata mill-ħalq. Jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojt u għandu jittiehed b'mod konsistenti filgħodu jew filgħaxija (ara sezzjoni 5.2). Is-sospensjoni orali m'għandhiex tittiehed mal-grejpfrut jew mal-meraq tal-grejpfrut (ara sezzjoni 4.5). Is-sospensjoni orali kkostitwita tista' titkompla tithallat mal-ħalib, jogurt, meraq tat-tuffieħ jew taħlita mit-tuffieħ.

Għal dettalji dwar il-preparazzjoni u l-għoti ta' dan il-prodott mediċinali u istruzzjonijiet għall-użu, ara sezzjoni 6.6.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

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

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Interazzjonijiet klinikament rilevanti

Dasatinib huwa sottostrat u inibitur ta' cytochrome P450 (CYP) 3A4. Għalhekk hemm il-possibilità li jkollu effetti 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-ġhoti fl-istess hin ta' dasatinib ma' prodotti mediċinali li jinduċu CYP3A4 (eż. dexamethasone, phenytoin, carbamazepine, rifampicin, phenobarbital jew preparazzjonijiet li ġejjin mill-ħxejjex li fihom *Hypericum perforatum*, magħruf ukoll bħala St. John's Wort) jista' jnaqqas b'mod sostanzjali l-espożizzjoni għal dasatinib, bil-possibilità li jiżdied ir-riskju li intervent terapewtiku ma jirnexxiex. Għalhekk, f'pazjenti li qed jiehdu dasatinib, għandhom jingħażlu prodotti mediċinali alternattivi li għandhom anqas possibbiltà li jinduċu CYP3A4 (ara sezzjoni 4.5).

L-ġhoti fl-istess hin 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-ġhoti fl-istess hin ta' dasatinib ma' antagonist ta' histamine-2 (H<sub>2</sub>) (eż. famotidine), inibituri tal-proton pump (eż. omeprazole), jew aluminium hydroxide/magnesium hydroxide jista' jnaqqas l-espożizzjoni ta' dasatinib. Għalhekk, antagonist ta' H<sub>2</sub> u inibituri tal-proton pump mhumiex rakkomandati u prodotti ta' aluminium hydroxide/magnesium hydroxide għandhom jittiehdu sa saġhtejn qabel, jew saġhtejn wara li jittiehed dasatinib (ara sezzjoni 4.5).

#### Popolazzjonijiet speċjali

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

#### 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 ġimgħa għal 12-il ġimgħa, imbagħad kull 3 xhur wara dan jew kif ikun indikat klinikament. F'pazjenti pedjatriċi b'Ph+ ALL ikkurati b'dasatinib flimkien ma' kimoterapija, is-CBCs għandu jitwettaq qabel il-bidu ta' kull blokk ta' kimoterapija u kif ikun indikat klinikament. Waqt il-blokk ta' konsolidazzjoni ta' kimoterapija, is-CBCs għandu jitwettaq kull jumejn sal-irkupru (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8). Il-majelosuppressjoni hija ġeneralment reversibbli u normalment tiġi mmaniġġjata bil-waqfien temporanju ta' dasatinib jew bi tnaqqis fid-doża.

##### Fsada

F'pazjenti b'CML fil-faży kronika (n = 548), 5 pazjenti (1 %) li kienu qed jirċievu dasatinib kellhom emorraġija ta' grad 3 jew 4. Fi studji kliniċi f'pazjenti b'CML f'faży avvanzata li kienu qegħdin jirċievu d-doża rakkomandata ta' SPRYCEL (n = 304), emorraġija severa tas-sistema nervuża ċentrali (CNS) ġrat f'1 % tal-pazjenti. Każ wieħed 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* jissuġġerixxu li t-trattament bi SPRYCEL 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 antikoagulanti.

##### Akkumulazzjoni tal-fluwidi

Dasatinib hu assoċjat ma' akkumulazzjoni ta' fluwidi. Fl-istudju kliniku ta' Faży III fuq pazjenti ddijanostikati għall-ewwel darba b'CML fil-faży kronika, żamma ta' fluwidu ta' grad 3 jew 4 kienet

irrapportata 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 bi SPRYCEL li kellhom CML fil-fazi kronika, żamma severa ta' fluwidu seħħet fi 32 pazjent (6 %) li kienu qegħdin jirċievu SPRYCEL fid-doża rakkomandata (n = 548). Fi studji kliniċi f'pazjenti b'CML f'fazi avvanzata jew b'Ph+ ALL li kienu qegħdin jirċievu SPRYCEL bid-doża rakkomandata (n = 304), retenzjoni tal-fluwidi ta' grad 3 jew 4 għet irrapportata fi 8 % tal-pazjenti, inkluż effużjoni plewrali u perikardjali ta' grad 3 jew 4 rrapportati 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 rrapportati f'1 % tal-pazjenti.

Pazjenti li jiżviluppaw sintomi li jagħtu indikazzjoni ta' effużjoni tal-plewra bħalma huma dispnea jew sogħla vojta għandhom jiġu evalwati b'X-ray tas-sider. Effużjoni tal-plewra ta' Grad 3 jew 4 jista' jkollha bżonn toraċoċenteži u terapija bl-ossiġnu. Reazzjonijiet avversi ta' akkumulazzjoni ta' fluwidi kienu tipikament ikkontrollati b'miżuri ta' kura t'appoġġ li jinkludu pilloli dijuretiċi 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 irrapportati anke każijiet ta' chylothorax f'pazjenti li wrew effużjoni tal-plewra (ara sezzjoni 4.8).

#### Pressjoni għolja arterjali pulmonari (PAH)

PAH (pressjoni għolja arterjali pulmonari pre-kapillari kkonfermata b'kateterizzazzjoni tal-parti l-lemnija 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 etjoloġiji komuni inkluż effużjoni plewrali, edema pulmonari, anemija jew infiltrazzjoni tal-pulmun. Skont ir-rakkomandazzjonijiet għall-ġestjoni ta' reazzjonijiet avversi mhux ematoloġiċi (ara sezzjoni 4.2) matul din l-evalwazzjoni, id-doża ta' dasatinib għandha titnaqqas jew inkella l-kura għandha titwaqqaf. Jekk ma tinstab ebda spjegazzjoni, jew jekk ma jkun hemm ebda titjib bi tnaqqis jew waqfien tad-doża, għandha tiġi kkunsidrata d-dijanjozi tal-PAH. L-approċċ dijanjostiku għandu jsegwi linji gwida ta' prattika standard. Jekk PAH tkun ikkonfermata, dasatinib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti. Għandu jsir 'follow up' skont linji gwida ta' prattika standard. Titjib fil-parametri emodinamiċi u kliniċi ġie osservat f'pazjenti kkurati b'dasatinib wara l-waqfien tal-kura b'dasatinib.

#### Titwil tal-QT

Tagħrif *in vitro* jissuġġerixxi li dasatinib għandu l-potenzjal li jtawwal ir-ripolarizzazzjoni ventrikulari kardijaka (Intervall QT) (ara sezzjoni 5.3). F'258 pazjent ikkurati b'dasatinib u f'258 pazjent ikkurati b'imatinib b'minimu ta' 60 xahar ta' follow-up fl-istudju ta' Fazi III f'pazjenti ddiyanjostikati għall-ewwel darba b'CML fil-fazi kronika, pazjent wiehed (< 1 %) f'kull grupp kellu titwil tal-QTc irrapportat bħala reazzjoni avversa. Il-medjan tat-tibdil fil-QTcF mil-linja bażi kien ta' 3.0 msec f'pazjenti kkurati b'dasatinib meta mqabbel ma' 8.2 msec f'pazjenti kkurati b'imatinib. Pazjent wiehed (< 1 %) f'kull grupp kellu QTcF ta' > 500 msec. Fi 865 pazjent bil-lewkimja, ittratti b'dasatinib fi studji kliniċi ta' Fazi 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 rrapportat bħala reazzjoni avversa. Wiehed u għoxrin minn dawn il-pazjenti (1 %) esperjenzaw QTcF > 500 msec.

Dasatinib għandu jingħata b'kawtela lil pazjenti li għandhom jew li jista' jiżviluppallhom titwil tal-QTc. Dawn jinkludu pazjenti b'ipokalemja jew b'ipomanjesemija, pazjenti bis-sindromu ta' QT twil kongenitali, pazjenti li jiehdu prodotti mediċinali kontra l-arritmija jew prodotti mediċinali oħra li



jwasslu għal titwil tal-QT, u terapija b'doża għolja kumulattiva ta' anthracycline. Qabel ma jingħata dasatinib għandhom jiġu kkoreġuti l-ipokalemja jew l-ipomanjesemija.

#### Reazzjonijiet kardijaċi avversi

Dasatinib kien studjat fi studju kliniku fejn 519-il pazjent iddijanostikat 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 jiehdu dasatinib. Reazzjonijiet avversi kardijaċi kienu aktar frekwenti f'pazjenti b'fatturi ta' riskju jew b'passat medika ta' mard kardijaku. Pazjenti b'fatturi ta' riskju (eż. pressjoni għolja, iperlipidemija, dijabete) jew passat mediku ta' mard kardijaku (eż. intervent koronarju perkutaneju fil-passat, mard dokumentat tal-arterja koronarja) għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni għal sinjali jew sintomi kliniċi li jkunu konsistenti ma' disfunzjoni kardijaka bħal uġiġh fis-sider, qtugħ ta' nifs, u dijaforesi.

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

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

#### Mikroangjopatija trombotika (TMA)

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

#### Riattivazzjoni tal-epatite B

Sehhet riattivazzjoni tal-epatite B f'pazjenti li huma portaturi kroniċi ta' dan il-virus wara li dawn il-pazjenti rċevew inibituri tat-tirozina kinazi BCR-ABL. Xi każijiet irriżultaw f'kollass akut tal-fwied jew f'epatite fuliminanti li jwasslu għal trapjant tal-fwied jew għal riżultat fatali. Il-pazjenti għandhom jiġu ttestjati għal infezzjoni tal-HBV qabel ma tinbeda l-kura b'SPRYCEL. L-esperti fil-mard tal-fwied u fil-kura tal-epatite B għandhom jiġu kkonsultati qabel ma tibda l-kura f'pazjenti b'serologija pożittiva tal-epatite B (inklużi dawk bil-marda attiva) u għal dawk il-pazjenti li nstabu pożittivi għall-infezzjoni tal-HBV matul il-kura. Portatuti tal-HBV li jehtieġu l-kura b'SPRYCEL 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' SPRYCEL f'pazjenti pedjatriċi b'Ph+ CML-CP reżistenti/intolleranti għal imatinib u f'pazjenti pedjatriċi b'Ph+ CML-CP li qatt ma kienu rċievew kura qabel wara tal-inqas sentejn ta' kura, ġew irrappurtati avvenimenti avversi relatati mal-kura bi tkabbir u żvilupp tal-għadam f'6 (4.6%) pazjenti, li wiehed minnhom kien sever fl-intensità (Dewmien fit-Tkabbir ta' Grad 3). Dawn is-6 każijiet inkludew każijiet ta' fużjoni mdewma ta' epifizijiet, osteopenja, diżabilitá fit-tkabbir u ginekomastja (ara sezzjoni 5.1). Dawn ir-riżultati huma diffiċli li jiġu interpretati fil-kuntest ta' mard kroniku bħal CML, u jehtieġu segwitu fit-tul.

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

Ġie osservat dewmien fit-tkabbir f'pazjenti pedjatriċi kkurati b'SPRYCEL fil-provi kliniċi (ara sezzjoni 4.8). Wara massimu ta' sentejn ta' trattament, ġiet osservata xejra 'l isfel fit-tul mistenni, bl-istess grad kif ġie osservat bl-użu ta' kimoterapija waħedha, mingħajr ma kellu impatt fuq il-piż mistenni u l-BMI u l-ebda assoċjazzjoni ma' anormalitajiet fl-ormoni jew parametri oħra tal-laboratorju. Huwa rakkomandat il-monitoraġġ tat-tkabbir u l-iżvilupp tal-għadam f'pazjenti pedjatriċi.

#### Eċċipjenti

##### Sodju

Dan il-prodott mediċinali fih 2.1 mg sodju għal kull mL ta' SPRYCEL sospensjoni orali. Bid-doża ta' kuljum massima ta' 16 mL sospensjoni orali, dan huwa ekwivalenti għal 1.7 % tat-tehid tad-dieta ta' kuljum massimu rakkomandat tal-WHO ta' 2 g sodju għal adult.

##### Sukrożju

SPRYCEL trab għal sospensjoni orali fih madwar 0.29 g/mL ta' sukrożju mal-kostituzzjoni mal-ilma. Għad-dożaġġ pedjatriku rakkomandat, SPRYCEL sospensjoni orali fih 1.17-il gramma sukrożju għal kull 40 mg dasatinib u 4.37 gramma sukrożju għal kull 150 mg dasatinib. Dan għandu jiġi kkunsidrat f'pazjenti b'dijabete mellitus.

Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-fruttożju, malassorbiment ta' glucose-galactose jew insuffiċjenza ta' sucrase-isomaltase m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali. Jista' jagħmel il-ħsara lis-snien.

##### Aċidu benzojku u benzoati

SPRYCEL fih 0.25 mg aċidu benzojku f'kull mL ta' sospensjoni orali u 0.25 mg benzoat tas-sodju f'kull mL ta' sospensjoni orali.

Aċidu benzojku/Melh tal-benzoat jista' jżid is-suffejra (sfura tal-ġilda u l-għajnejn) fi trabi tat-twelid (sa età ta' 4 ġimgħat).

##### Alkoħol benziliku

SPRYCEL fih 0.017 mg alkoħol benziliku f'kull mL ta' sospensjoni orali.

Alkoħol benziliku jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

Immonitorja l-pazjenti ta' inqas minn 3 snin għal sintomi respiratorji.

SPRYCEL m'għandux jintuża waqt it-tqala hlief meta jkun hemm bżonn speċifiku tat-trattament b'dasatinib minħabba l-kundizzjoni klinika tal-mara (ara sezzjoni 4.6). Avża lill-pazjenti li huma jew jistgħu joħorġu tqal dwar ir-riskju potenzjali għall-fetu minn dasatinib u l-eċċipjent alkoħol benziliku, li jista' jakkumula maż-żmien u jikkawża aċidożi metabolika.

Uża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied jew tal-kliwi, peress li alkoħol benziliku jista' jakkumula maż-żmien u jikkawża aċidożi metabolika.

##### Diossidu tal-kubrit (E220)

F'każijiet rari jista' jikkawża reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva severi u bronkospażmu.

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

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

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

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

interazzjoni ta' dasatinib ma' prodotti mediċinali oħra mwahhlin mal-proteini. Il-potenzjal għal spostament u r-rilevanza klinika tiegħu m'humiex magħrufin.

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

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

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

It-trażzin fit-tul ta' ħruġ ta' aċidu gastriku permezz ta' antagonisti tar-riċetturi H<sub>2</sub> 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' SPRYCEL naqqas l-espożizzjoni ta' dasatinib b'61 %. Fi studju ta' 14-il individwu b'saħħtu, l-għoti ta' doża waħda ta' 100 mg ta' SPRYCEL 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<sub>max</sub> ta' dasatinib bi 42 %. L-użu ta' antaċidi għandu jkun ikkunsidrat minflok antagonisti tar-riċetturi H<sub>2</sub> jew inibituri tal-proton pump f'pazjenti li qed jirċievu terapija bi SPRYCEL (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' SPRYCEL naqqas l-AUC ta' doża waħda ta' SPRYCEL b'55 % u C<sub>max</sub> bi 58 %. Madankollu, meta ngħataw antaċidi sagħtejn qabel doża waħda ta' SPRYCEL, ma ġew osservati ebda bidliet rilevanti fil-konċentrazzjoni ta' jew fl-espożizzjoni għal dasatinib. Għalhekk, antaċidi jistgħu jingħataw sa sagħtejn qabel jew sagħtejn wara SPRYCEL (ara sezzjoni 4.4).

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

L-għoti fl-istess ħin ta' dasatinib ma' sottostrat ta' CYP3A4 jista' jżid l-espożizzjoni għas-sottostrat ta' CYP3A4. Fi studju ta' individwi b'saħħithom, doża waħda ta' 100 mg ta' dasatinib żiedet l-espożizzjoni tal-AUC u C<sub>max</sub> għal simvastatin, sottostrat magħruf ta' CYP3A4, b'20 u 37 % rispettivament. Ma jistax jiġi eskluż li l-effett ikun akbar wara doži multipli ta' dasatinib. Għalhekk, sottostrati ta' CYP3A4 magħrufa li għandhom indiċi terawpetiku dejjaq (eż. astemizole, terfenadine, cisapride, pimozide, 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 jorghu tqal/kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Kemm l-irġiel kif ukoll in-nisa li jistgħu jorghu 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). SPRYCEL m'għandux jingħata waqt it-tqala ħlief meta jkun hemm bżonn speċifiku tat-trattament b'dasatinib minħabba l-kundizzjoni klinika tal-mara. Jekk SPRYCEL jintuża waqt tqala, il-pazjenta għandha tkun infurmata bir-riskju li jista' jkun hemm għall-fetu.

### Treddigh

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

Nisa tqal jew li qed iredgħu għandhom jevitaw espożizzjoni għal SPRYCEL trab għal sospensjoni.

### 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' SPRYCEL 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

SPRYCEL 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 SPRYCEL bħala terapija b'agent uniku bid-dozi kollha li ġew ittestjati fl-istudji kliniċi (N=2,900), inkluż 324 pazjent adult b'dijanjozi għall-ewwel darba ta' CML ta' fażi kronika, 2,388 pazjent adult b'CML kronika jew ta' fażi avvanzata 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'dijanjozi għall-ewwel darba ta' CML fil-faży kronika, it-tul medjan tat-terapija kien ta' madwar 60 xahar. It-tul medjan tat-terapija f'1,618-il pazjent adult b'CML fil-faży kronika kien ta' 29 xahar (medda 0 sa 92.9 xhur). It-tul medjan tat-terapija f'1,094 pazjent adult b'CML fil-faży avvanzata jew b'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'SPRYCEL, it-tul medjan tat-terapija kien ta' 42.3 xhur (medda 0.1 sa 99.6 xhur).

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

Il-profil tas-sigurtà globali ta' SPRYCEL fil-popolazzjoni pedjatrika b'Ph+ CML-CP kien simili għal dak tal-popolazzjoni adulta, irrappreżentat mill-formulazzjoni, bl-eċċezzjoni li l-ebda effużjoni perikardijaka, effużjoni plewrali, edema pulmonari jew ipertensjoni pulmonari ma ġew irrappurtati fil-popolazzjoni pedjatrika. Mill-130 pazjent pedjatriku ttrattati bi SPRYCEL 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'SPRYCEL li ntuża bħala terapija b'agent uniku fl-istudji kliniċi u mill-esperjenza ta' wara ta' wara t-tqegħid fis-suq (Tabella 5). Dawn ir-reazzjonijiet huma ppreżentati skont il-klassi tal-organi tas-sistema tal-ġisem u skont il-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli wara t-tqegħid fis-suq). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, b'dawk l-aktar serji mniżżlin l-ewwel.

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

<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>	
<i>Komuni ħafna</i>	infezzjoni (li tinkludi infezzjoni batterika, virali, fungali, mhux speċifikata)
<i>Komuni</i>	pnewmonja (li tinkludi pnewmonja batterika, virali, u fungali), infezzjoni/infjammazzjoni fl-apparat fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju, infezzjoni bil-virus tal-herpes (inkluż ċitomegalovirus - CMV), infezzjoni fl-enterokolite, sepsis (inkluż każijiet mhux komuni b'riżultat fatali)
<i>Mhux magħrufa</i>	riattivazzjoni tal-epatite B
<b>Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika</b>	
<i>Komuni Ħafna</i>	majelosoppressjoni (li tinkludi anemija, newtopenija, tromboċitopenija)
<i>Komuni</i>	newtopenja bid-deni
<i>Mhux komuni</i>	limfodenopatija, limfopenija
<i>Rari</i>	aplasija pura taċ-ċelluli ħomor
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b>	
<i>Mhux komuni</i>	sensittività eċċessiva (li tinkludi eritema nodosum)
<i>Rari</i>	xokk anafilattiku
<b>Disturbi fis-sistema endokrinarja</b>	
<i>Mhux komuni</i>	ipotirojdiżmu
<i>Rari</i>	ipertirojdiżmu, tirojdite
<b>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</b>	
<i>Komuni</i>	disturbi fl-aptit <sup>a</sup> , iperurikemija
<i>Mhux komuni</i>	sindrome tal-lisi tat-tumur, deidratazzjoni, ipoalbuminemija, iperkolesterolemija
<i>Rari</i>	dijabete mellitus
<b>Disturbi psikjatriċi</b>	
<i>Komuni</i>	dipressjoni, nuqqas ta' rqaq
<i>Mhux komuni</i>	ansjetà, stat ta' konfużjoni, daħk/tbissim/biki patoloġiku, tnaqqis fil-libido
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>	
<i>Komuni ħafna</i>	uġiġħ ta' ras
<i>Komuni</i>	newropatija (li tinkludi newropatija periferali), sturdament, indeboliment fis-sens tat-togħma, nġhas
<i>Mhux komuni</i>	ħruġ ta' demm fis-SNC <sup>*b</sup> , sinkope, roġħda, amnesija, disturb fil-bilanċ
<i>Rari</i>	inċident ċerebrovaskulari, attakk iskemiku temporanju, konvulżjoni, nevrite ottika, is-VII paralizi tan-nervituri, dimenzja, atassja
<b>Disturbi fl-għajnejn</b>	
<i>Komuni</i>	disturb tal-vista (li jinkludi disturb fil-vista, vista mċajpra u tnaqqis fiċ-ċarezza tal-vista), għajnejn xotti
<i>Mhux komuni</i>	indeboliment tal-vista, konguntivite, fotofobija, žieda fid-dmugh

<b>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</b>	
<i>Komuni</i>	żanżin fil-widnejn
<i>Mhux komuni</i>	telf tas-smiġ, sturdament
<b>Disturbi fil-qalb</b>	
<i>Komuni</i>	insuffiċjenza kongestiva tal-qalb/disfunzjoni kardijaka* <sup>c</sup> , tnixxija ta' likwidu mill-perikardju*, aritmija (li tinkludi takikardija), palpitazzjonijiet
<i>Mhux komuni</i>	infart mijokardijaku, (li tinkludi riżultati fatali)*, elettrokardjogramm li juri titwil fil-QT*, perikardite, aritmija ventrikulari (li tinkludi takikardija ventrikulari), angina pectoris, kardjomegalija, T wave abnormali fuq l-elettrokardjogramma, 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 atrijsjali/taħbit mgħaġel atrijsjali
<b>Disturbi vaskulari</b>	
<i>Komuni ħafna</i>	emorraġija* <sup>d</sup>
<i>Komuni</i>	pressjoni għolja, fwawar
<i>Mhux komuni</i>	pressjoni tad-demem baxxa ħafna, tromboflebite profonda, trombożi
<i>Rari</i>	trombożi fil-vini fondi, emboliżmu, livedo reticularis
<i>Mhux magħruf</i>	mikroangjopatija trombotika
<b>Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali</b>	
<i>Komuni ħafna</i>	tnixxija ta' likwidu mill-plewra*, qtuġ ta' nifs
<i>Komuni</i>	edema pulmonari*, pressjoni tad-demem pulmonari għolja*, infiltrazzjoni fil-pulmun, pnemonite, soġħla
<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
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>	
<i>Komuni ħafna</i>	dijarea, rimettar, stitikezza, tqalligħ, uġiġħ addominali
<i>Komuni</i>	ħruġ ta' demm gastrointestinali*, kolite (li tinkludi kolite newtrogenika), gastrite, infjammazzjoni fil-muġuża (li tinkludi mukożite/stomatite), dispepsja, nefha addominali, stitikezza, disturb fit-tessut artab tal-ħalq
<i>Mhux komuni</i>	pankreatite (li tinkludi pankreatite akuta), ulċera gastrointestinali fin-naħa ta' fuq, esofagite, axxite*, qasma anali, problemi biex tibra', mard ta' rifluss gastroesofagali
<i>Rari</i>	gastroenteropatija li titlef il-proteini, sadd ta' l-intestini, fistla anali
<i>Mhux magħrufa</i>	emorraġija gastrointestinali fatali*
<b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b>	
<i>Mhux komuni</i>	epatite, koleċistite, kolestasi
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</b>	
<i>Komuni ħafna</i>	raxx tal-ġilda <sup>e</sup>
<i>Komuni</i>	alopecja, dermatite (li tinkludi ekżema), ħakk, akne, ġilda xotta, urtikarja, iperidrosi
<i>Mhux komuni</i>	dermatosi newtrofilika, sensitività għad-dawl, disturbi fil-pigmentazzjoni, pannikulite, ulċera fil-ġilda, kundizzjonijiet bullozi, 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 <sup>f</sup>
<b>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</b>	
<i>Komuni ħafna</i>	uġiġħ muskoloskeletriku <sup>g</sup>
<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, <sup>h</sup> diżabilità fit-tkabbir <sup>h</sup>
<b>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja</b>	
<i>Mhux komuni</i>	indeboliment tal-kliwi (li jinkludi insuffiċjenza renali), frekwenza urinarja, proteinurija
<i>Mhux magħruf</i>	sindrome nefrotiku

<b>Kondizzjonijiet ta' waqt it-tqala, il-hlas u wara l-hlas</b>	
<i>Rari</i>	abort
<b>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</b>	
<i>Mhux komuni</i>	ginekomastija, disturb mestrwali
<b>Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b>	
<i>Komuni hafna</i>	edima periferali <sup>i</sup> , gheja kbira, deni, edima fil-wiċċ <sup>j</sup>
<i>Komuni</i>	astenja, uġiġh, uġiġh fis-sider, edema ġeneralizzata <sup>*k</sup> , tertir ta' bard
<i>Mhux komuni</i>	telqa, edima superfiċjali oħra <sup>l</sup>
<i>Rari</i>	disturb fil-mod kif timxi
<b>Investigazzjonijiet</b>	
<i>Komuni</i>	tnaqqis fil-piż, żieda fil-piż
<i>Mhux komuni</i>	żieda tal-creatine phosphokinase fid-demem, żieda fil-gamma-glutamyltransferase
<b>Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura</b>	
<i>Komuni</i>	Kontużjoni

<sup>a</sup> Jinkludi tnaqqis fl-aptit, tixba' kmieni, żieda fl-aptit.

<sup>b</sup> Jinkludi emorraġija fis-sistema nervuża ċentrali, ematoma ċerebrali, emorraġija ċerebrali, ematoma extradural, emorraġija intrakranjali, puplesija emorraġika, emorraġija subaraknodji, ematoma subdurali, u emorraġija subdurali.

<sup>c</sup> Jinkludi żieda fil-peptide natrijuretiku fil-moħh, disfunzjoni ventrikulari, disfunzjoni fil-ventrikolu tax-xellug, disfunzjoni fil-ventrikolu tal-lemin, insuffiċjenza kardijaka, insuffiċjenza akuta tal-qalb, insuffiċjenza kronika tal-qalb, attakk kongestiv tal-qalb, kardjomijopatija, kardjomijopatija kongestiva, disfunzjoni diastolika, tnaqqis fil-porzjon ta' tfigħ 'il barra ventrikulari u insuffiċjenza ventrikulari, insuffiċjenza tal-ventrikolu tax-xellug, insuffiċjenza tal-ventrikolu tal-lemin, u ipokinesija ventrikolari.

<sup>d</sup> Jeskludi hrug ta' demm gastrointestinali u hrug ta' demm fis-SNC; dawn ir-reazzjonijiet avversi huma rrapportati taht is-sistema tal-klassi tal-organi ta' disturbi gastrointestinali u s-sistema tal-klassi tal-organi ta' disturbi fis-sistema nervuża, rispettivament.

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

<sup>f</sup> Fl-ambitu ta' wara t-tqeghid 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' SPRYCEL jew ma' prodott mediċinali li nġhata fl-istess hin.

<sup>g</sup> Ġie rrapportat uġiġh muskoluskelettriku waqt jew wara t-twaqqif tal-kura.

<sup>h</sup> Il-frekwenza rrapportata bhala komuni fl-istudji pedjatriċi.

<sup>i</sup> Edima gravitazzjonali, edima lokalizzata, edima periferali.

<sup>j</sup> Edima konguntivali, edima fl-ġhajnejn, nefha fl-ġhajnejn, edima fil-kappell tal-ġhajnejn, edima fil-wiċċ, edima fix-xufftejn, edima makulari, edima fil-halq, edima orbitali, edima periorbitali, nefha fil-wiċċ.

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

<sup>l</sup> 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

### Majelosoppressjoni

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

### Emorraġija

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

### Żamma ta' fluwidu

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

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

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

L-effużjoni plewrali ġeneralment kienet riversibbli u ġestita bl-interruzzjoni tal-kura bi SPRYCEL u l-użu ta' dijuretici 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-mediċina (n = 73), 45 (62 %) kellhom interruzzjonijiet tad-doża u 30 (41 %) kellhom tnaqqis fid-doża. Barra minn hekk, 34 (47 %) irċevew dijuretici, 23 (32 %) irċevew kortikosteroidi, u 20 (27 %) irċevew kemm kortikosteroidi kif ukoll dijuretici. Disa' (12 %) pazjenti għaddew minn toraċentesi terapewtika.

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

L-effużjoni plewrali ma dgħajfix 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-faży kronika u CML f'faży avanzata jew Ph+ ALL. Ġew irrappurtati każijiet ta' chylothorax f'pazjenti li wrew effużjoni talplewra. Xi każijiet ta' chylothorax għaddew mal-waqfien, l-interruzzjoni jew it-tnaqqis fid-doża ta' dasatinib, iżda ħafna mill-każijiet kienu jeħtieġu anke trattament addizzjonali.

#### Pressjoni għolja arterjali pulmonari (PAH)

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

#### Titwil tal-QT

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

F'5 studji klinici ta' Faży II f'pazjenti b'reżistenza jew intolleranza għal terapija b'imatinib fil-passat, ECGs ripetuti fil-linja baży 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' SPRYCEL darbtejn kuljum. L-intervall tal-QT kien ikkoreġut għar-rata ta' taħbit ta' qalb bil-metodu Fridericia. Fil-punti kollha tal-ħin wara d-doża f'jum 8, il-medja tat-tibdil mil-linja baży fl-intervall tal-QTcF kienet ta' 4 - 6 msec, b'intervalli ta' kunfidenza ta' fuq assoċjati ta' 95 % ta' < 7 msec. Mill-2,182 pazjent b'reżistenza jew intolleranza għal terapija b'imatinib fil-passat li rċievew SPRYCEL fl-istudji klinici, 15 (1 %) kellhom titwil tal-QTc li kien irrappurtat bħala reazzjoni avversa. Wieħed u għoxrin pazjent (1 %) kellhom QTcF ta' > 500 msec (ara sezzjoni 4.4).

#### Reazzjonijiet kardijaċi avversi

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



### Riattivazzjoni tal-epatite B

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

Fl-istudju ta' fażi III dwar l-ottimizzazzjoni tad-doża li sar fuq pazjenti b'CML fil-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-inciżenza ta' effużjoni mill-plewra u insuffiċjenza kongestiva tal-qalb/disfunzjoni kardijaka kienet iktar baxxa f'pazjenti kkurati bi SPRYCEL 100 mg darba kuljum milli f'dawk kkurati bi SPRYCEL 70 mg darbtejn kuljum. Il-majelosoppressjoni kienet irrapportata wkoll b'mod inqas frekwenti fil-grupp ta' kura li ħa 100 mg darba kuljum (ara Anormalitajiet tat-testijiet tal-laboratorju hawn taht). It-tul ta' żmien medjan tat-terapija fil-grupp li ħa 100 mg darba kuljum kien ta' 37 xahar (medda 1-91 xahar). Ir-rati kumulattivi ta' reazzjonijiet avversi magħżula li kienu rrapportati fid-doża tal-bidu rakkomandata ta' 100 mg darba kuljum huma murija f'Tabella 6a.

**Tabella 6a: Reazzjonijiet avversi magħżula rrapportati fi studju ta' ottimizzazzjoni tad-doża ta' fażi 3 (CML fil-fażi kronika intolleranti jew reżistenti għal imatinib)<sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> Riżultati tal-istudju ta' ottimizzazzjoni tad-doża ta' fażi 3 rrapportati fil-popolazzjoni (n = 165) b'doża tal-bidu rakkomandata ta' 100 mg darba kuljum

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

**Tabella 6b: Reazzjonijiet avversi magħżula rrapportati fi studju ta' ottimizzazzjoni tad-doża ta' fażi III: CML f'fażi avanzata u Ph+ ALL<sup>a</sup>**

Terminu preferut	140 mg darba kuljum n = 304	
	Il-gradi 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 tal-qalb/ disfunzjoni tal-qalb <sup>b</sup>	1	0
Effużjoni perikardijaka	2	1
Edima pulmonari	1	1
Emorraġija	23	8
Fsada gastrointestinali	8	6

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

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

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

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

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

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

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

### Anormalitajiet tat-testijiet tal-laboratorju

#### *Ematologija*

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

Fil-każ ta' pazjenti kkurati bi SPRYCEL u li kienu ddiġanjostikati għall-ewwel darba b'CML fil-faži 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, newtopenija, u anemija) instabu b'mod konsistenti. Madankollu, l-okkorrenza ta' ċitopeniji kienet tiddependi wkoll b'mod ċar fuq il-faži tal-marda. Il-frekwenza ta' anormalitajiet ematoloġiċi ta' grad 3 u 4 qed jiġu pprezentati 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<sup>a</sup>**

	Faži kronika (n = 165) <sup>b</sup>	Faži aċċellerata (n = 157) <sup>c</sup>	Faži lymphoid blast u Ph+ ALL	
			Faži myeloid blast (n = 74) <sup>c</sup>	(n = 168) <sup>c</sup>
Perċentwal (%) ta' pazjenti				
<b>Parametri tal- ematoloġija</b>				
Newtopenja	36	58	77	76
Tromboċitopenja	23	63	78	74
Anemija	13	47	74	44

<sup>a</sup> Riżultati tal-istudju ta' ottimizazzjoni tad-doża ta' faži 3 rrapportati fil-follow up ta' sentejn għall-istudju.

<sup>b</sup> Riżultati tal-istudju CA180-034 fid-doża tal-bidu rakkomandata ta' 100 mg darba kuljum.

<sup>c</sup> Riżultati tal-istudju CA180-035 fid-doża tal-bidu rakkomandata ta' 140 mg darba kuljum.

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

Ċitopenji kumulattivi ta' grad 3 jew 4 fost pazjenti kkurati b'100 mg darba kuljum kienu simili wara sentejn u 5 snin inkluż: newtopenja (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 seħħ wara waqfien mid-doża għal żmien qasir u/jew tnaqqis u twaqqif permanenti tat-trattament seħħ f'5 % tal-pazjenti. Il-parti l-kbira tal-pazjenti komplew it-trattament mingħajr aktar evidenza ta' majelosuppressjoni.

#### *Bijokimika*

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

#### *Follow-up wara sentejn*

Żidiet ta' grad 3 jew 4 ta' transaminażi jew bilirubin ġew irrappurtati f'1 % tal-pazjenti b'CML b'faži kronika (reżistenti jew intolleranti għal imatinib) imma ż-żidiet kienu rapportati wkoll bi frekwenza

oghla ta' 1 sa 7 % ta' pazjenti b'CML fil-faži avvanzata u Ph+ ALL. Normalment giet ikkontrollata bi tnaqqis jew twaqqif tad-doża. Fl-istudju dwar CML fil-faži kronika tal-ottimizzazzjoni tad-doża ta' Faži III, židiet ta' grad 3 jew 4 ta' transaminases jew bilirubin ġew irrappurtati f' $\leq 1$  % tal-pazjenti b'incidenza baxxa simili fl-erba' gruppi ta' trattament. Fl-istudju ta' Faži III dwar l-ottimizzazzjoni tad-doża fil-faži avvanzata ta' CML u Ph+ ALL ġew irrappurtati 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 bi SPRYCEL li kellhom livelli normali tal-linja bażi sofrew ipokalċemija 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-kalċju ma' sintomi kliniċi. Pazjenti li żviluppaw ipokalċemija ta' grad 3 jew 4 spiss fiequ b'supplimentazzjoni orali ta' calcium. Ipokalċemija, ipokalemija u ipofosfatimja ta' grad 3 jew 4 ġew irrappurtati f'pazjenti bil-fażijiet kollha ta' CML imma kienu rrappurtati bi frekwenza akbar f'pazjenti b'CML splussiva tal-majelojd jew tal-limfojde u Ph+ ALL. Židiet ta' grad 3 jew 4 fil-kreatinina kienu rrappurtati f' $< 1$  % tal-pazjenti b'CML fil-faži kronika u kienu rrappurtati bi frekwenza li tiżdied ta' 1 sa 4 % tal-pazjenti b'CML fil-faži avvanzata.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Il-profil tas-sigurtà ta' SPRYCEL mogħti bhala terapija ta' aġent uniku fil-pazjenti pedjatriċi b'Ph+ CML-CP kien komparabbli mal-profil tas-sigurtà fl-adulti.

Il-profil tas-sigurtà ta' SPRYCEL mogħti fimmkien ma' kimoterapija fil-pazjenti pedjatriċi b'Ph+ ALL kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' SPRYCEL 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' SPRYCEL fil-popolazzjoni tal-anzjani kien simili għal dak fil-popolazzjoni aktar żagħżuġha, pazjenti li jkollhom 65 sena u aktar, għandhom possibbiltà akbar li jkollhom ir-reazzjonijiet avversi rrappurtati b'mod komuni bħal għeja, effużjoni plewrali, qtugħ ta' nifs, sogħla, emorraġija fil-parti ta' isfel tal-apparat gastrointestinali, u disturb fl-aptit u huma aktar probabbli li jesperjenzaw reazzjonijiet avversi rrappurtati b'mod anqas frekwenti bħal distensjoni addominali, sturdament, effużjoni perikardijaka, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, u tnaqqis fil-piż u għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

## **4.9 Doża eċċessiva**

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

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

#### Farmakodinamiċi

Dasatinib jinibixxi l-attività ta' kinase BCR-ABL u kinases tal-familja SRC flimkien ma' numru ta' kinases onkoġeniċi oħra magħżula li jinkludu c-KIT, ephrin (EPH) receptor kinases, u r-riċettur 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-enzima 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' jegħleb ir-reżistenza għal imatinib li jirriżulta minn espressjoni żejda ta' BCR-ABL, mutazzjonijiet fid-domain tal-kinase BCR-ABL, attivazzjoni ta' passaġġi tas-senjalazzjoni alternattivi li jinvolvu l-kinasi tal-familja SRC (LYN, HCK), u espressjoni żejda tal-ġene tar-reżistenza għal hafna 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 wiehed mhux komparattiv fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali sar f'pazjenti f'fażi kronika li fuqhom, it-trattament tal-bidu b'400 jew 600 mg ta' imatinib ma' ħadimx. Id-doża tal-bidu kienet ta' 70 mg ta' dasatinib darbtejn kuljum. Kienu permessi modifikazzjonijiet fid-doża sabiex itejbu l-attività jew jikkontrollaw it-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 wiehed komparattiv, open-label ta' Fażi III li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, twettaq fuq pazjenti adulti li kienu ddiġanjostikati għall-ewwel darba b'CML fil-fażi kronika.

L-effikaċja ta' dasatinib hi bbażata fuq rati ta' risponsi 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  $\geq 65$  sena u 5 % kellhom  $\geq 75$  sena.

#### CML ta' fażi kronika - Iddijanostikata għall-ewwel darba

Studju internazzjonali, open-label, multicentriku, komparattiv, ta' Fażi III li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, twettaq fuq pazjenti adulti li kienu ddiġanjostikati għall-ewwel darba b'CML fil-fażi kronika. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu jew 100 mg SPRYCEL 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 shiħ (CMR). L-istudju għadu għaddej.

Total ta' 519-il pazjent intgħażlu b'mod każwali għal grupp ta' kura: 259 biex jirċievu SPRYCEL u 260 biex jirċievu imatinib. Il-karatteristiċi tal-linja bażi kienu bbalanċjati tajjeb bejn iż-żewġ grupp ta' kura fir-rigward tal-età (il-medjan tal-età kien ta' 46 sena għall-grupp ta' SPRYCEL 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' SPRYCEL 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' SPRYCEL 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 minħabba l-progressjoni tal-marda seħħ fi 3 % tal-pazjenti kkurati bi SPRYCEL u 5 % tal-pazjenti kkurati b'imatinib.

B'minimu ta' follow-up ta' 60 xahar, 60 % tal-pazjenti randomizzati għall-grupp ta' SPRYCEL u 63 % tal-pazjenti randomizzati għall-grupp ta' imatinib kienu għadhom qegħdin jirċievu il-kura tal-ewwel għażla. Il-waqfien fi żmien 60 xahar minħabba l-progressjoni tal-marda seħħ fi 11 % tal-pazjenti kkurati bi SPRYCEL u f'14 % tal-pazjenti kkurati b'imatinib.

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

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

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

<sup>a</sup> Rispons ċitogeniku shih ikkonfermat (cCCyR) hu definit bħala rispons osservata f'żewġ okkażjonijiet konsekuttivi (mill-inqas b'intervall ta' 28 jum).

<sup>b</sup> Rispons ċitogenetiku komplet (CCyR) hu bbażat fuq evalwazzjoni ċitogenika wahda tal-mudullun.

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

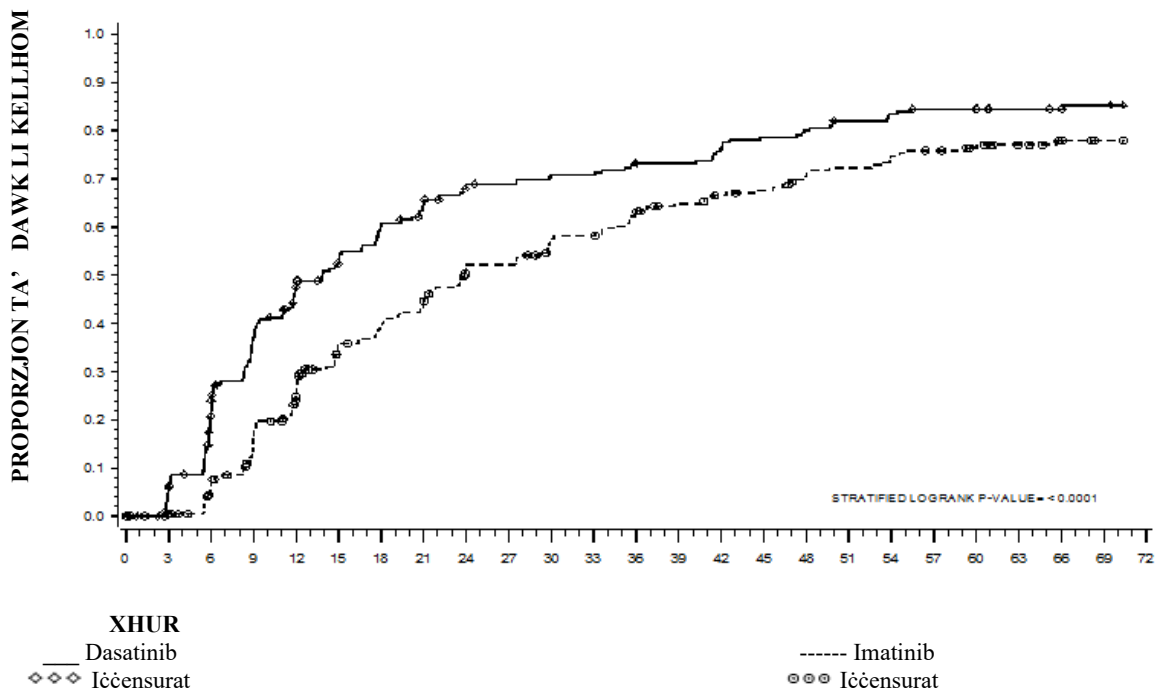
\*Aġġustat għal Punteġġ Hasford u rilevanza statistika indikata f' rilevanza definita minn qabel ta' livell nominali.

CI = intervall ta' kunfidenza

Wara 60 xahar ta' follow-up, iż-żmien medjan għal cCCyR kien ta' 3.1 xhur fil-grupp ta' SPRYCEL 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' SPRYCEL u 15.0-il xahar fil-grupp ta' imatinib f'pazjenti b'MMR. Dawn ir-riżultati huma konsistenti ma' dawk li deheru 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' PARTEĊIPANTI LI NTGHAŻLU B'MOD KAŻWALI  
PROPORZJON TA' PERIKLU (95 % CI)

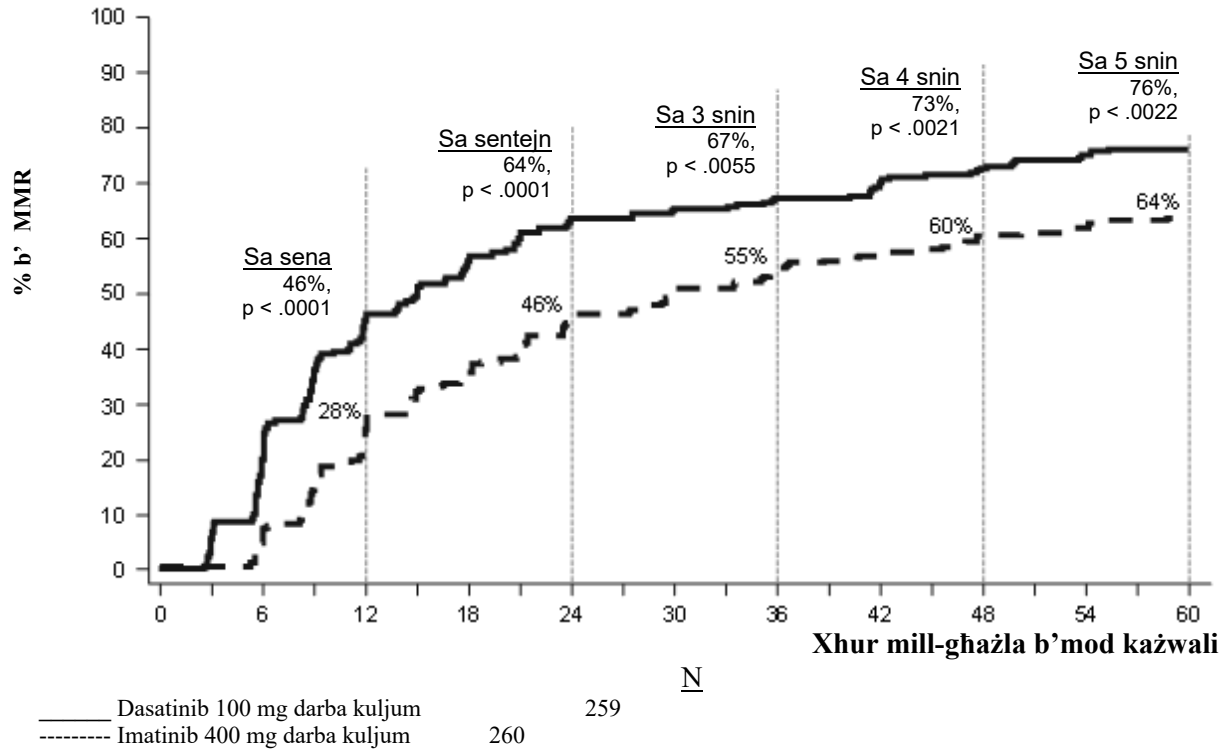
Dasatinib	198/259	
Imatinib	167/260	
Dasatinib fuq imatinib (1.25 - 1.89)		1.54

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

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



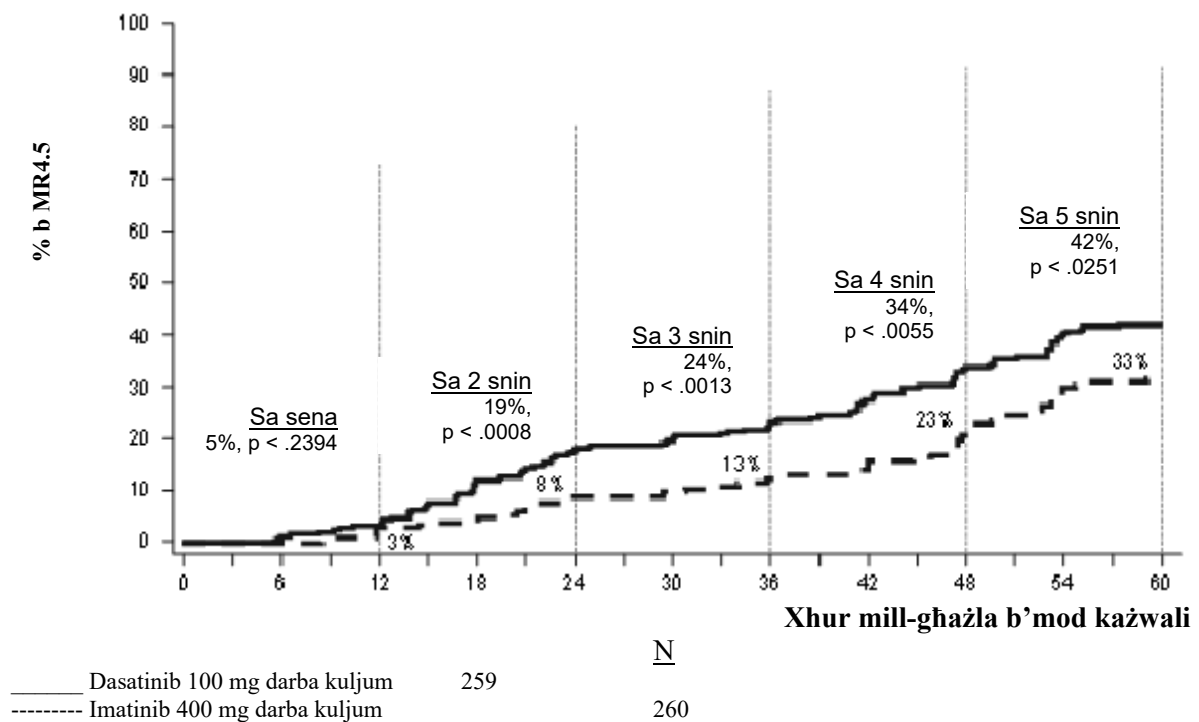
**Figura 2: Rati ta' MMR maż-żmien - il-pazjenti kollha magħżula b'mod aleatorju fi studju ta' fażi 3 ta' pazjenti ddijanostikati għall-ewwel darba b'CML fil-fażi kronika**



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

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

**Figura 3: Rati ta' MR4.5 maż-żmien - il-pazjenti kollha magħzula b'mod każwali fi studju ta' fażi 3 ta' pazjenti ddiġanjostikati 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 oghla fil-grupp ta' SPRYCEL meta mqabbel mal-grupp ta' imatinib (riskju baxx: 90 % u 69 %; riskju intermedju: 71 % u 65 %; riskju għoli: 67 % u 54 %, rispettivament).

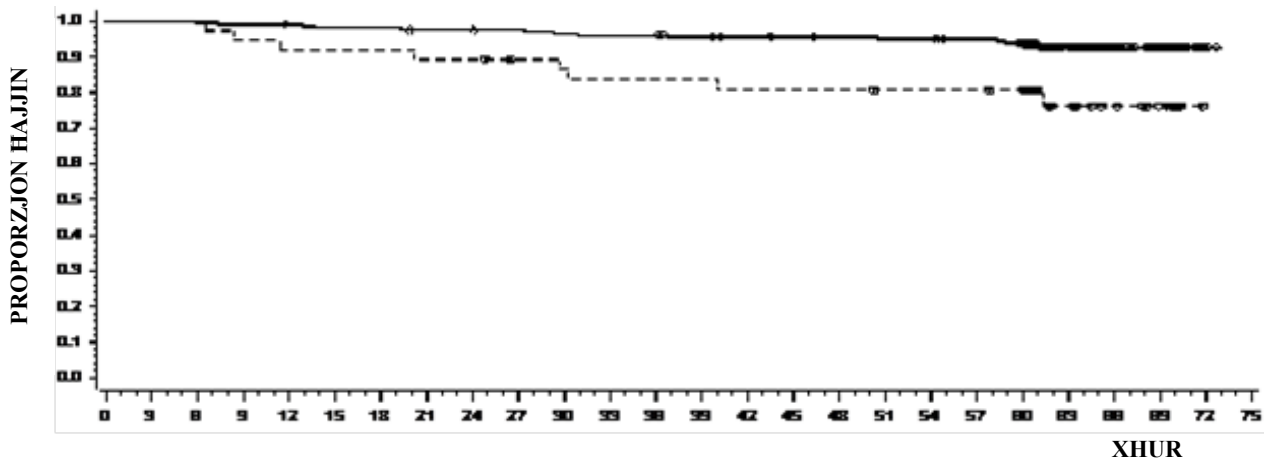
F'analizi addizzjonali, kienu aktar il-pazjenti kkurati b'dasatinib (84 %) li kisbu rispons molekulari bikri (definit bhala livelli ta' BCR-ABL ta' 10 % wara 3 xhur) meta mqabbla ma' pazjenti kkurati b'imatinib (64 %). Pazjenti li kisbu rispons molekulari bikri kellhom riskju aktar baxx ta' trasformazzjoni, rata oghla ta' sopravivenza minghajr progressjoni (PFS) u rata oghla ta' sopravivenza globali (OS), kif muri f'Tabella 10.

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

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

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

**Figura 4: Plott tal-punti sinifikanti 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**



**Pazjenti f'riskju**

$\leq 10\%$	198	198	197	196	195	193	193	191	191	190	188	187	187	184	182	181	180	179	179	177	171	96	54	29	3	0
$> 10\%$	37	37	37	35	34	34	34	33	33	31	30	29	29	29	28	28	28	27	27	27	26	15	10	6	0	0

—  $\leq 10\%$       - - - - -  $> 10\%$   
 ◆◆◆ Iċċensurat      ○○○ Iċċensurat

GRUPP (95 % CI)	# MWIET / # Land Patient	MEDJAN (95 % CI)	PROPORZJON TA' PERIKLU
$\leq 10\%$	14/198	(. - .)	0.29 (0.12 - 0.69)
$> 10\%$	8/37	(. - .)	

Il-progressjoni tal-marda kienet definita bħala ċelluli bojod tad-demmi li qed jiżdiedu minkejja immaniġġjar terapewtiku adattat, telf ta' CHR, CyR jew CCyR parzjali, progressjoni għal 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 seħhet 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, twettaq sekwenzar ta' BCR-ABL fuq kampjuni ta' demm minn pazjenti fejn dawn kienu disponibbli. Rati simili ta' mutazzjoni ġew osservati fiż-żewġ partijiet tal-istudju. Il-mutazzjonijiet osservati fost pazjenti kkurati b'dasatinib kienu T315I, F317I/L u V299L. Medda differenti ta' mutazzjoni ġiet osservata fil-parti tal-istudju dwar imatinib. Ma jidhirx 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 Ċitogeniku Maġġuri (MCyR).

**Studju 1**

Sar studju mhux komparattiv, open-label, fejn l-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali b'aktar minn ċentru wiehed fuq pazjenti li fuqhom, it-treatment 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-treatment 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 magħzula għal dasatinib u 49 għal imatinib (kollha reżistenti għal imatinib). Iż-żmien medju mid-dijanjsi 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 ematologiku 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 rrapportaw respons ċitogeniku komplet (CCyR) fil-fergħa ta' dasatinib waqt li 8 % biss kisbu CCyR fil-fergħa ta' imatinib. Bi trattament u follow-up itwal (medjan ta' 24 xahar), inkiseb MCyR fi 53 % tal-pazjenti ttrattati b' dasatinib (CCyR f' 44 %) u 33 % tal-pazjenti ttrattati b' imatinib (CCyR fi 18 %) qabel il- crossover. Fost il-pazjenti li rċevew imatinib 400 mg qabel id-dhul fl-istudju, MCyR inkiseb f' 61 % tal-pazjenti fil-fergħa ta' dasatinib u 50 % fil-fergħa ta' imatinib.

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

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

Total ta' 43 % tal-pazjenti fil-fergħa ta' dasatinib, u 82 % fil-fergħa ta' imatinib ma ħadimx 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  $\leq 0.1$  % b'RQ-PCR f' kampjuni periferali tad-demem) qabel il-crossover kienet 29 % għal dasatinib u 12 % għal imatinib.

## *Studju 2*

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

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

Abbażi ta' l-estimi Kaplan-Meier, 95 % (95 % CI: [92 %-98 %]) tal-pazjenti żammew MCyR għal sena u 88 % (95 % CI: [83 %-93 %]) żammew MCyR għal sentejn. Il-proporzjon ta' pazjenti li żammew CCyR għal sena kien 97 % (95 % CI: [94 %-99 %]) u għal sentejn kien ta' 90 % (95 % CI:

[86 %-95 %]). Tnejn u erbghin fil-mija tal-pazjenti rezistenti 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 ematoloġiku shih jew MCyR inkiseb f'pazjenti b'varjeta' ta' mutazzjonijiet BCR-ABL assoċjati ma' rezistenza 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 rezistenti għal imatinib, ir-rati stmati 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 rezistenti 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 rezistenti għal imatinib. Total ta' 174 pazjenti rċewew dasatinib 70 mg darbtejn kuljum (161 rezistenti u 13 intolleranti għal imatinib). Iż-żmien medjan mid-dijanjosi sal-bidu tat-trattament kien ta' 82 xahar. It-tul medju tat-trattament b'dasatinib kien ta' 14-il xahar b'31 % tal-pazjenti ttrattati għal > 24 xahar sa llum. Ir-rata ta' rispons molekulari maġġuri (evalwata f'41 pazjent b'CCyR) kienet ta' 46 % wara 24 xahar. Riżultati addizzjonali dwar l-effikaċja huma rrapportati fit-Tabella 11.

#### Fażi ta' CML ta' majelojde blast

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

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

Sar studju open-label, single-arm, f'aktar minn ċentru wiehed fuq pazjenti b'lymphoid blast phase CML jew Ph+ ALL li kienu rezistenti jew intolleranti għal terapija b'imatinib preċedenti. Total ta' 48 pazjent b'lymphoid blast CML irċewew dasatinib 70 mg darbtejn kuljum (42 rezistenti u 6 intolleranti għal imatinib). Iż-żmien medjan mid-dijanjosi 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 irċewew dasatinib 70 mg darbtejn kuljum (44 rezistenti u 2 intolleranti għal imatinib). Iż-żmien medjan mid-dijanjosi sal-bidu tat-trattament kien ta' 18 xahar. It-tul medju tat-trattament b'dasatinib kien ta' 3 xhur b'7 % tal-pazjenti ttrattati għal > 24 xahar sa llum. Ir-rata ta' rispons molekulari maġġuri (il-25 pazjent kollha ttrattati b'CCyR) kienet ta' 52 % wara 24 xahar. Riżultati addizzjonali dwar l-effikaċja huma rrapportati fit-Tabella 11. Huwa ta' min jinnota li responsi ematoloġiċi maġġuri (MaHR) intlaħaqu minnufih (ħafna 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: Effikaċja fi studji kliniċi single-arm ta' fażi II ta' SPRYCEL<sup>a</sup>**

	<b>Kronika (n = 387)</b>	<b>Aċċellerata (n = 174)</b>	<b>Majelojde blast (n = 109)</b>	<b>Limfojde blast (n = 48)</b>	<b>Ph+ ALL (n = 46)</b>
<b>Rata ta' rispons ematoloġika<sup>b</sup> (%)</b>					
MaHR (95 % CI)	mhux applikabbli	<b>64% (57-72)</b>	<b>33 % (24-43)</b>	<b>35 % (22-51)</b>	<b>41 % (27-57)</b>
CHR (95 % CI)	<b>91% (88-94)</b>	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)
<b>Tul ta' MaHR (%; stimi Kaplan-Meier)</b>					
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)
<b>Rispons ċitogenetiku<sup>c</sup> (%)</b>					
MCyR (95 % CI)	<b>62% (57-67)</b>	40 % (33-48)	34 % (25-44)	52 % (37-67)	57 % (41-71)
CCyR (95 % CI)	54 % (48-59)	33 % (26-41)	27 % (19-36)	46 % (31-61)	54 % (39-69)
<b>Sopravivenza (%; stimi Kaplan-Meier)</b>					
<b>Ħielsa minn progressjoni</b>					
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)
<b>Ġenerali</b>					
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.

<sup>a</sup> Numbri b' tipa skura huma r-risultati ta' punti ta' tmiem primarji.

<sup>b</sup> Kriterji ta' rispons ematoloġiku (ir-responsi kollha kkonfermati wara 4 ġimgħat): Rispons ematoloġiku maġġuri (MaHR) = rispons ematoloġiku komplet (CHR) + l-ebda evidenza ta' lewkimja (NEL).

CHR (CML kronika): Ċelloli tad-demem bojod (WBC) ≤ ULN istituzzjonali, plejtlits < 450,000/mm<sup>3</sup>, ebda blasts jew promajeloċiti f' demem periferali, < 5 % majeloċiti miżjud b' metamajeloċiti fid-demem periferali, < 20 % bażofili fid-demem periferali, u ebda involviment ekstramedullari.

CHR (CML/Ph+ ALL avvanzata): WBC ≤ ULN istituzzjonali, ANC ≥ 1,000/mm<sup>3</sup>, plejtlits ≥ 100,000/mm<sup>3</sup>, ebda blasts jew promajeloċiti f' demem periferali, blasts fil-mudullun ≤ 5 %, < 5 % majeloċiti u b' metamajeloċiti fid-demem periferali, < 20 % bażofili fid-demem periferali, u ebda involviment ekstamedullari.

NEL: l-istess kriterji bħal fil-każ ta' CHR iżda ANC ≥ 500/mm<sup>3</sup> u < 1,000/mm<sup>3</sup>, jew plejtlits ≥ 20,000/mm<sup>3</sup> u ≤ 100,000/mm<sup>3</sup>.

<sup>c</sup> Kriterji ta' rispons ċitogenetiċi: totali (0 % Ph+ metafażi) jew parzjali (> 0 %-35 %). MCyR (0 %-35 %) jikkombina kemm rispons shiħ kif ukoll parzjali.

n/a = mhux applikabbli; CI = intervall ta' kunfidenza ULN = medda normali tal-limitu ta' fuq.

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

***Studji kliniċi ta' Fażi III f' pazjenti b' 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-effikaċja ta' dasatinib mogħti darba kuljum meta mqabbel ma' dasatinib mogħti darbtejn kuljum. Ir-risultati deskritti hawn taħt huma bbażati fuq minimu ta' sentejn u 7 snin ta' follow-up wara l-bidu tat-terapija b' dasatinib.

***Studju 1***

Fl-istudju ta' CML fil-fażi kronika, il-punt aħhari primarju kien l-MCyR f' pazjenti reżistenti għal imatinib. Il-punt aħhari sekondarju prinċipali kien l-MCyR bil-livell tad-doża totali ta' kuljum fil-pazjenti reżistenti għal imatinib. Punti aħharja sekondarji oħra kienu jinkludu t-tul tal-MCyR, PFS, u s-sopravivenza globali. Total ta' 670 pazjent, li minnhom 497 kienu reżistenti 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 aħħari 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 pprezentati f' Tabelli 12 u 13.

**Tabella 12: L-Effikaċja ta' SPRYCEL fi studju ta' ottimizzazzjoni tad-doża ta' fażi III: CML fil-fażi kronika reżistenti jew intolleranti għal imatinib (riżultati ta' sentejn)<sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> Riżultati rrapportati fid-doża tal-bidu rakkomandata ta' 100 mg darba kuljum.

<sup>b</sup> Kriterji tar-rispons ematoloġiku (ir-risponsi kollha kkonfermati wara 4 ġimgħat): Rispons ematoloġiku komplet (CHR) (CML kronika): WBC ≤ ULN istituzzjonali, plejtlits < 450,000/mm<sup>3</sup>, l-ebda blast jew promajeloċiti fid-demmi periferali, < 5 % majeloċiti flimkien ma' metamajeloċiti fid-demmi periferali, basofili fid-demmi periferali < 20 %, u l-ebda involviment extramedullari.

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

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

**Tabella 13: Effikaċja fit-tul ta' SPRYCEL fi studju ta' ottimizazzjoni tad-doża ta' fażi 3: pazjenti b'CML fil-fażi kronika reżistenti jew intolleranti għal imatinib<sup>a</sup>**

	Perjodu minimu ta' follow-up			
	sena	sentejn	5 snin	7 snin
<b>Rispons molekulari maġġuri</b>				
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)
<b>Sopravivenza mingħajr progressjoni tal-marda<sup>b</sup></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)
<b>Sopravivenza globali</b>				
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)

<sup>a</sup> Riżultati rrapportati fid-doża tal-bidu rakkomandata ta' 100 mg darba kuljum.

<sup>b</sup> Il-progressjoni kienet definita bhala żieda fl-ghadd 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 aħhari primarju kien MaHR. Total ta' 611-il pazjent ġew magħżula b'mod każwali għall-grupp ta' dasatinib 140 mg darba kuljum jew għall-grupp ta' dasatinib 70 mg darbtejn kuljum. Il-perjodu medju ta' trattament kien ta' madwar 6 xhur (medda 0.03-31 xahar).

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



**Tabella 14: Effikaċja ta' SPRYCEL fi studju ta' ottimizzazzjoni tad-doża ta' fażi III: CML f'fażi avvanzata u Ph+ ALL (riżultati ta' sentejn)<sup>a</sup>**

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

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

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

CHR: WBC ≤ ULN istituzzjonali, ANC ≥ 1,000/mm<sup>3</sup>, plejtlits ≥ 100,000/mm<sup>3</sup>, l-ebda blast jew promajeloċiti fid-demmm periferali, blasts fil-mudullun ≤ 5 %, < 5 % majeloċiti flimkien ma' metamajeloċiti fid-demmm periferali, basofili fid-demmm periferali < 20 %, u l-ebda involviment extramedullari.

NEL: l-istess kriterji bħal fil-każ ta' CHR iżda ANC ≥ 500/mm<sup>3</sup> u < 1,000/mm<sup>3</sup>, jew plejtlits ≥ 20,000/mm<sup>3</sup> u ≤ 100,000/mm<sup>3</sup>.

<sup>c</sup> MCyR jgħaqqad 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-faży 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-faży 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-faży kronika (CML-CP) ittrattati f'żewġ studji pedjatriċi, prova ta' Faży I, open-label, mhux randomizzata, li tvarja fid-doża u prova ta' Faży II open-label, mhux randomizzati, 84 pazjent (esklussivament mill-prova ta' Faży II) ġew iddijanostikati għall-ewwel darba b'CML-CP u 46 pazjent (17 mill-prova ta' Faży I u 29 mill-prova ta' Faży II) kienu reżistenti jew intolleranti għal kura preċedenti b'imatiniib. Sebgha u disgħin mill-130 pazjent pedjatriku b'CML-CP ġew ikkurati bi SPRYCEL pilloli 60 mg/m<sup>2</sup> 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' SPRYCEL f'pazjenti pedjatriċi bi CML-CP**  
**Rispons kumulattiv maż-żmien skont perjodu ta' follow-up minimu**

	<b>3 xhur</b>	<b>6 xhur</b>	<b>12-il xahar</b>	<b>24 xahar</b>
<b>CCyR</b>				
<b>(95 % CI)</b>				
Iddijanjistikati għall-ewwel darba (N = 51) <sup>a</sup>	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) <sup>b</sup>	45.7 % (30.9, 61.0)	71.7 % (56.5, 84.0)	78.3 % (63.6, 89.1)	82.6 % (68.6, 92.2)
<b>MCyR</b>				
<b>(95 % CI)</b>				
Iddijanjistikati għall-ewwel darba (N = 51) <sup>a</sup>	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) <sup>b</sup>	60.9 % (45.4, 74.9)	82.6 % (68.6, 92.2)	89.1 % (76.4, 96.4)	89.1 % (76.4, 96.4)
<b>MMR</b>				
<b>(95 % CI)</b>				
Iddijanjistikati għall-ewwel darba (N = 51) <sup>a</sup>	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) <sup>b</sup>	15.2 % (6.3, 28.9)	26.1 % (14.3, 41.1)	39.1 % (25.1, 54.6)	52.2 % (36.9, 67.1)

<sup>a</sup> Pazjenti minn studju pedjatriku ta' Fazi II ta' CML-CP iddijanjistikata għall-ewwel darba li rċievew formulazzjoni ta' pillola orali

<sup>b</sup> Pazjenti minn studji pedjatriċi ta' Fazi I u Fazi II ta' CML-CP rezistenti jew intolleranti għal imatinib li rċievew formulazzjoni ta' pillola orali

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

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

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

Kien hemm 33 pazjent pedjatriku ddiijanjistikati għall-ewwel darba b'CML-CP li rċievew SPRYCEL trabb għal sospensjoni orali b'doża ta' 72 mg/m<sup>2</sup>. Din id-doża tirrappreżena esponiment aktar baxx ta' 30 % meta mqabbel mad-doża rrakkomandata (ara sezzjoni 5.2). 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 xahr.

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

### Pazjenti pedjatriċi b'ALL

L-effikaċja ta' SPRYCEL 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/m<sup>2</sup> 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 aħhari primarju tal-effikaċja kien ta' 3 snin sopravivenza mingħajr episodji (EFS, event-free survival), li kien 65.5% (55.5, 73.7).

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

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

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

### Assorbiment

Dasatinib huwa assorbit malajr f'pazjenti li jkunu qegħdin jieħduh 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 għaż-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' xaħam indika żieda ta' 14 % fl-AUC medju ta' dasatinib. Ikla b'ammont baxx ta' xaħam 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 oġhla taħt kondizzjonijiet ta' sawm (47% CV) meta mqabbel ma' kondizzjonijiet ta' ikla bi ffit xaħam (39% CV) u ikla b'ħafna xaħam (32% CV).

Abbażi tal-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni, 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-tneħħija (30% u 32% CV, rispettivament). Il-varjabbiltà interokkażjonali 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 klimikament 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 irrapprezenta 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'humix mistennija li jkollhom rwol maġġuri fil-farmakoloġija osservata tal-prodott. CYP3A4 huwa enzima maġġuri responsabbli għall-metabolizmu ta' dasatinib.

### Eliminazzjoni

In-nofs hajja 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 bhala metaboliti. Wara doza orali wahda ta' dasatinib ittikkettat b' [<sup>14</sup>C], bejn wiehed u iehor 89 % tad-doza giet eliminata fi zmien 10t ijiem, b' 4 % u 85 % tar-radjuattivita' rkuprata fl-awrina u fl-ippurgar, rispettivament. Dasatinib mhux mibdul ammonta ghal 0.1 % u 19 % tad-doza fl-awrina u fl-ippurgar, rispettivament, bil-bqija tad-doza bhala metaboliti.

### Indeboliment epatiku u renali

L-effett ta' indeboliment tal-fwied fuq il-farmakokinetika ta' doza wahda ta' dasatinib, kien evalwat fi 8 pazjenti li kellhom indeboliment moderat tal-fwied li rciew doza ta' 50 mg, u f' 5 pazjenti li kellhom indeboliment sever tal-fwied li rciew doza ta' 20 mg, meta mqabbla ma' persuni normali b' sahhithom li rciew doza ta' 70 mg ta' dasatinib. Il-medja tas- C<sub>max</sub> u tal-AUC ta' dasatinib aggstati ghad-doza ta' 70 mg, tnaqqsu b' 47 % u 8 %, rispettivament, f' pazjenti b' indeboliment moderat tal-fwied meta mqabbla ma' persuni b' funzjoni normali tal-fwied. F' pazjenti li jkollhom indeboliment sever tal-fwied, il-medja tas- C<sub>max</sub> u tal-AUC aggstata ghad-doza 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 tieghu jitnehhew minimament permezz tal-kilwa.

### Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' dasatinib giet evalwata f' 104 pazjent pedjatriku b' lewkimja jew tumuri solidi (72 li rciew il-formulazzjoni tal-pillola u 32 li rciew it-trab ghal sospensjoni orali).

Fi studju tal-farmakokinetika pedjatrika, l-esponiment ta' dasatinib normalizzat mid-doza (C<sub>avg</sub>, C<sub>min</sub> u C<sub>max</sub>) jidher simili bejn 21 pazjent b' CP-CML u 16-il pazjent b' Ph+ ALL.

Studju ta' bijoekwivalenza li evalwa t-trab ghal sospensjoni orali ghall-formulazzjoni tal-pillola ta' referenza f' 77 pazjent adult wera li l-esponiment ghat-trab ghal sospensjoni orali kien 19 % inqas minn dak tal-pilloli ta' referenza. Dejta ta' koncentrazzjoni fi 32 pazjent pedjatriku ttrattati bid-doza ta' trab ghal sospensjoni orali ta' 72 mg/m<sup>2</sup> ingabret ma' dejta mill-pillola ghal analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni (PPK), li wriet li l-esponiment tat-trab ghal sospensjoni orali (kif imkejjel mill-koncentrazzjoni medjata mill-hin fi stat fiss [C<sub>avgss</sub>]) b' 72 mg/m<sup>2</sup> kien madwar 30 % aktar baxx minn dak tal-pillola b' 60 mg/m<sup>2</sup>. Simulazzjoni bbazata fuq il-mudell tal-PPK bassret li r-rakkomandazzjoni tad-doza għ fuq livelli tal-piz tal-gisem ghat-trab ghal sospensjoni orali, f' sezzjoni 4.2 tas-Sommarju tal-Karatteristici tal-Prodott ghat-trab ghal sospensjoni orali, hija mistennija li ttiprovdi esponiment simili ghad-doza tal-pillola ta' 60 mg/m<sup>2</sup>. Din id-dejta ghandha tigi kkunsidrata jekk il-pazjenti ser jaqilbu minn trab ghal sospensjoni orali ghal pilloli jew vice versa.

## **5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

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

It-tossicitajiet primarji sehhew fis-sistemi gastrointestinali, ematopojetici, u tal-limfojde. It-tossicità gastrointestinali kienet ta' limitazzjoni ghad-doza fil-firien u fix-xadini, minhabba li l-intestini kienu organu konsistentament fil-mira. Fil-firien, tnaqqis minimu ghal 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-pizijiet 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 ghal zieda fil-mineralizzazzjoni tal-kliewi fl-isfond. Emorragija fil-gilda giet osservata fi studju orali, ta' doza wahda, akut f' xadini, izda din ma

ġietx osservata fi studji b'doża ripetuta fix-xadini jew fil-firien. Fil-firien, dasatinib inibixxa l-aggregazzjoni tal-platelets *in vitro* u tawwal il-ħin tal-fsada ta' l-epiderme *in vivo*, iżda ma wassalx għal emorraġija spontanja.

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

Dasatinib ma kienx 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-Ħamster Ĉiniż (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 seħħew 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 ġiet 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 dawk 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. Ġiet innotata żieda statistikament sinifikanti fl-inċidenza kkombinata ta' karċinomi ta' ċelluli skwamużi u papillomi fl-utru u fl-għonq tal-utru meta ngħataw doži għoljin lin-nisa u ta' adenoma tal-prostata meta ngħataw doži baxxi lill-irġiel. Ir-rilevanza ta' dawn ir-riżultati mill-istudju tal-karċinoġeniċità fil-firien għall-bniedem mhijiex magħrufa.

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sukrożju

Carmellose sodium

Simethicone emulsion

li jikkonsisti minn:

simeticone,

polyethylene glycol sorbitan tristearate,

polyethoxylate stearate,

gliceridi,

methylcellulose,

xanthan gum,

aċidu benzojku,

aċidu sorbiku,

aċidu sulfuriku.

Aċidu tartariku

Trisodium citrate anhydrous

Benzoat tas-sodju (E211)

Silica hydrophobic colloidal  
Togħma ta' frotha ratba mħallta [li fiha alkohol benziliku, diossidu tal-kubrit (E220)]

## 6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

## 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Flixxun mhux miftuħ  
3 snin.

### Wara l-kostituzzjoni

Is-sospensjoni orali hija stabbli għal 60 jum. Aħżen fi friġġ (2°C - 8°C). Tagħmlux fil-friża.

Is-sospensjoni orali kkostitwita mħallta mal-ħalib, jogurt, meraq tat-tuffieħ jew taħlita mit-tuffieħ tista' tinħażen fi jew taħt 25 C sa siegħa.

## 6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen f'temperatura taħt 25 C.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara l-kostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

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

Flixxun ta' 120 mL ta' polietilen ta' densità għolja b'tapp tal-polypropylene rezistenti għat-tfal li fih 33 g ta' trab għal sospensjoni orali.

Daqs tal-pakkett: flixxun 1

Kull pakkett fih ukoll adapter tal-flixxun li jingħalaq (PIBA, press-in-bottle adapter) ta' polietilen ta' densità baxxa u siringa tad-dożaġġ orali ta' 12 mL (parti ewlenija tas-siringa tal-polypropylene b'kamin tal-plaġer tas-siringa ta' polietilen ta' densità għolja) f'borża tal-plastik issiġillata.

## 6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

SPRYCEL trab għal sospensjoni orali jista' jiġi kkostitwit minn spiżjar jew professjonist tal-kura tas-saħħa kkwalifikat qabel jingħata lill-pazjent. It-trab għal sospensjoni orali jikkonsisti minn taħlita ta' trab mas-sustanza attiva flimkien mal-eċċipjenti, ġo flixxun għall-kostituzzjoni. Meta jiġi kkostitwit, il-flixxun fih 99 mL ta' sospensjoni orali, li minnhom 90 mL huwa maħsub għad-dożaġġ u għall-ġhoti.

Huwa rakkomandat l-użu tal-ingwanti tal-latex jew tan-nitril meta jiġi mmaniġġjat kwalunkwe trab li johroġ b'mod aċċidentali mill-flixxun, għal rimi xieraq sabiex jitnaqqas kemm jista' jkun ir-riskju ta' espożizzjoni fuq il-ġilda.

### Istruzzjonijiet għall-kostituzzjoni ta' trab għal sospensjoni orali

SPRYCEL trab għal sospensjoni orali għandu jiġi kkostitwit kif ġej:

Nota: Jekk trid tikkostitwixxi aktar minn flixxun wieħed, lesti l-flixxen wieħed wieħed.

Aħsel idejk qabel tibda l-kostituzzjoni. Din il-proċedura għandha ssir fuq wiċċ nadif.

Pass 1: Taptap il-qiegħ ta' kull flixxun (li fih 33 g SPRYCEL trab għal sospensjoni orali) bil-mod biex terħi t-trab. Neħhi t-tapp li ma jinfetaħx faċilment mit-tfal u l-fojl tas-siġill. Żid 77.0 mL ta' ilma purifikat f'daqqa mal-flixxun u aghlqu sew bit-tapp.

Pass 2: Eqlieb il-flixxun rasu 'l isfel immedjatament u hawwad sew għal mhux inqas minn 60 sekonda biex tikseb sospensjoni uniformi. Jekk ikun għad hemm biċċiet jidhru, kompli hawwad sakemm ma

jibqghux jidhru l-biċċiet. Il-kostituzzjoni b'dan il-mod tipproduċi 90 mL (volum li jitwassal) ta' 10 mg/mL SPRYCEL sospensjoni orali.

*Pass 3:* Nehhi t-tapp, dahhal l-adapter li jidhol fil-flixxun (PIBA) fl-għonq tal-flixxun, u aghlaq il-flixxun sew bit-tapp li ma jinfetahx faċilment mit-tfal.

*Pass 4:* Ikteb id-data ta' skadenza tas-sospensjoni orali kkostitwita fuq it-tikketta tal-flixxun (id-data ta' skadenza tas-sospensjoni orali kkostitwita hija 60 jum mid-data tal-kostituzzjoni).

*Pass 5:* Agħti l-flixxun bil-PIBA mdaħħal, il-fuljett ta' tagħrif, u s-siringa tad-dożagġ orali fil-kartuna originali lill-pazjent jew lill-persuna li tindokra. Fakkar lill-pazjent jew lill-persuna li tindokra biex thawwad il-flixxun sew qabel kull użu.

#### Istruzzjonijiet għall-għoti lill-pazjent

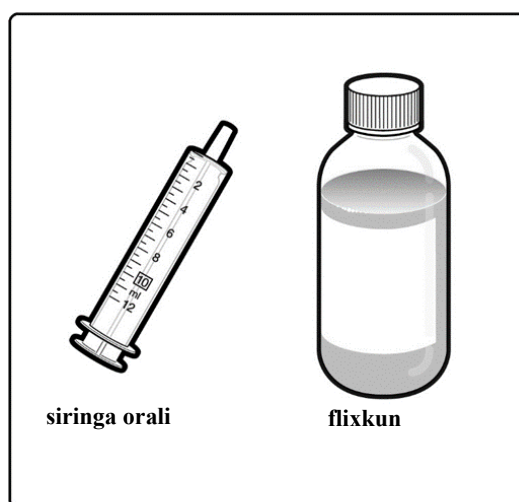
- Hu SPRYCEL sospensjoni orali fuq stonku vojt jew mimli.
- Aħsel idejk qabel u wara kull użu.
- Aħžen is-sospensjoni orali kkostitwita fi frigg (2°C - 8°C). Tagħmilhiex fil-friza.
- Irrevedi d-doża preskritta totali u ddetermina n-numru ta' millimetri (mL) li ser teħtieġ.
- Jekk l-ammont meħtieġ huwa ikbar minn 11 mL, dan għandu jinqasam f'2 doži kif indikat fit-Tabella 16.

**Tabella 16: Kif taqşam doża ta' sospensjoni orali li tkun ikbar minn 11 mL**

Doża totali preskritta (mL)	L-ewwel doża (mL)	It-tieni doża (mL)
12	6	6
13	7	6
14	7	7
15	8	7
16	8	8

Qabel tipprepara doża ta' SPRYCEL sospensjoni orali għall-għoti lill-pazjent, lesti l-provvisti li ġejjin:

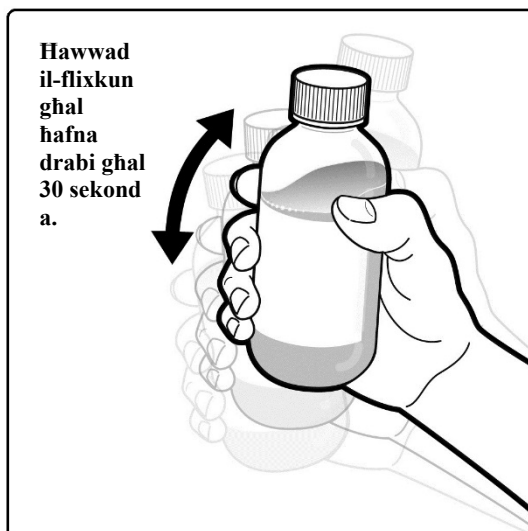
- Karta xuga
- Flixxun 1 ta' SPRYCEL sospensjoni orali li fih sospensjoni opaka bajda għal safra.
- Siringa orali ta' 12 mL ipprovduta mal-flixxun.
- Kontenitur żgħir mimli bl-ilma biex tużah biex tlaħlah is-siringa.



*B'attenzjoni pprepara s-SPRYCEL sispensjoni orali għall-ghoti, kejjel id-doża u imla s-siringa, hekk:*

1. Hallat is-SPRYCEL sospensjoni orali fil-flixxun magħluq billi thawwad għal 30 sekonda.

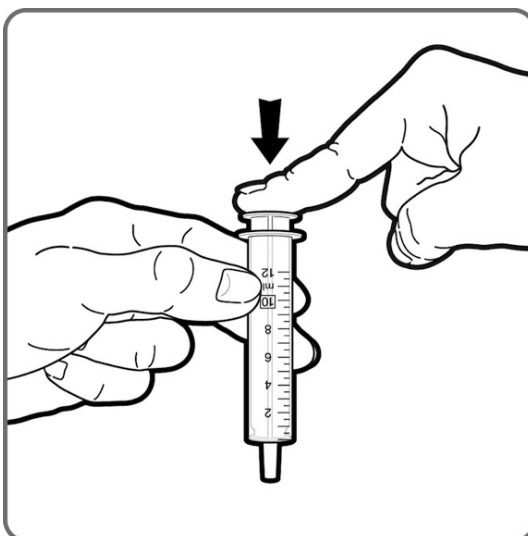
- Hawwad sew qabel kull użu.



2. Nehhi t-tapp mill-flixxun. Kun ċert li l-adapter ipprovdut mal-flixxun għat-tqeghid tas-siringa jkun magħfus sewwa fil-flixxun.

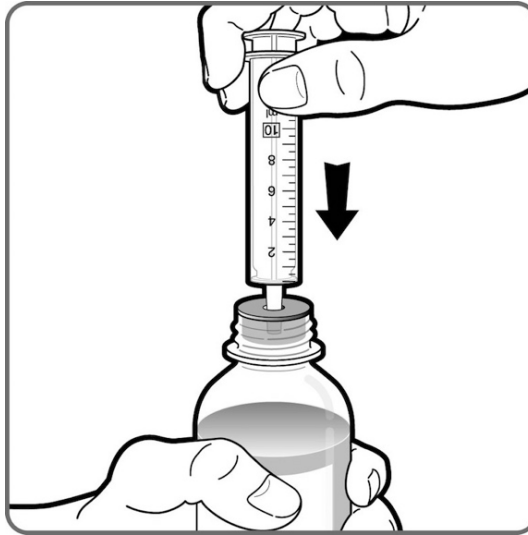


3. Ħares lejn il-kejl fuq in-naħa tas-siringa sabiex tara kemm għandek timliha qabel tibda. Innota li l-marki fuq is-siringa huma mL. Sib il-marka li taqbel mad-doża li giet preskritta lilek mit-tabib tiegħek. Qabel kull użu, kun ċert li l-planger tas-siringa jkun imdahħal fil-qiegħ tal-parti ewlenija tas-siringa.

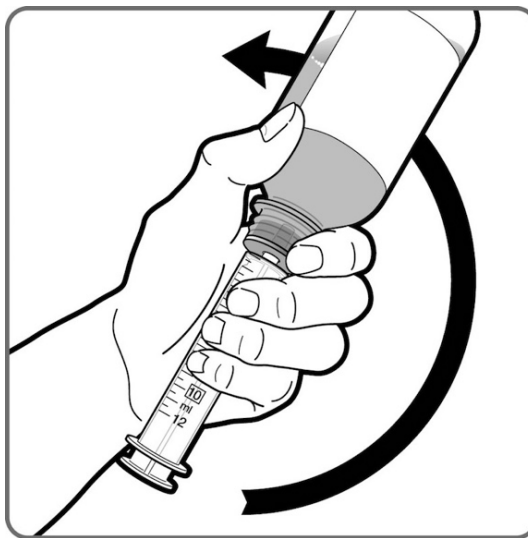




4. Bil-flixxun dritt, dahhal it-tarf tas-siringa sew fl-adapter tal-flixxun.

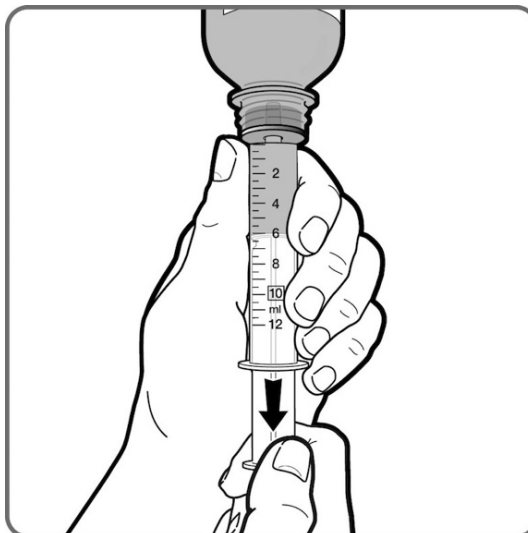


5. Filwaqt li żżomm it-tarf tas-siringa sod fil-flixxun, eqleb il-flixxun bis-siringa rasu 'l isfel.

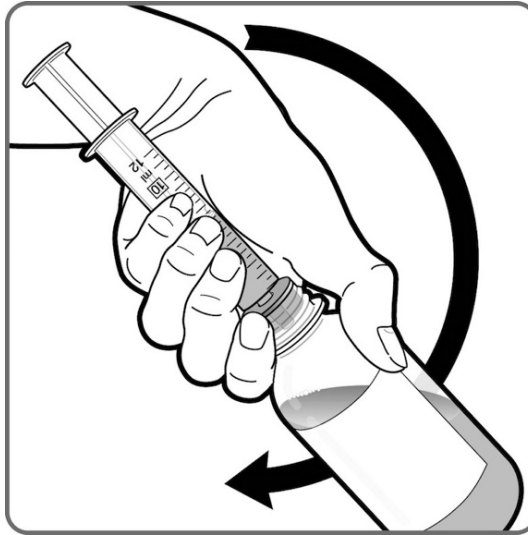


6. Bil-mod iġbed l-ammont ta' SPRYCEL sospensjoni orali preskritt billi tiġbed il-plaġer tas-siringa sakemm jilhaq il-marka tad-doża preskritta.

- Żomm il-plaġer biex tipprevjenih milli jiċċaqlaq. Jista' jkun hemm spazju vojta meta tiġbed il-plaġer lura fil-parti ewlenija.
- Jekk ma tistax timla bi flixxun wiehed, uża t-tieni flixxun biex tlesti d-doża preskritta shiha. Kun ċert li t-tieni flixxun ikun imhawwad qabel l-użu.



7. Filwaqt li żżomm it-tarf tas-siringa b'mod sod fil-flixxun, aqleb il-flixxun bis-siringa lura għal pożizzjoni dritta.



8. Nehhi s-siringa mill-flixxun filwaqt li toqgħod attent timbottax il-planger aktar 'l isfel.



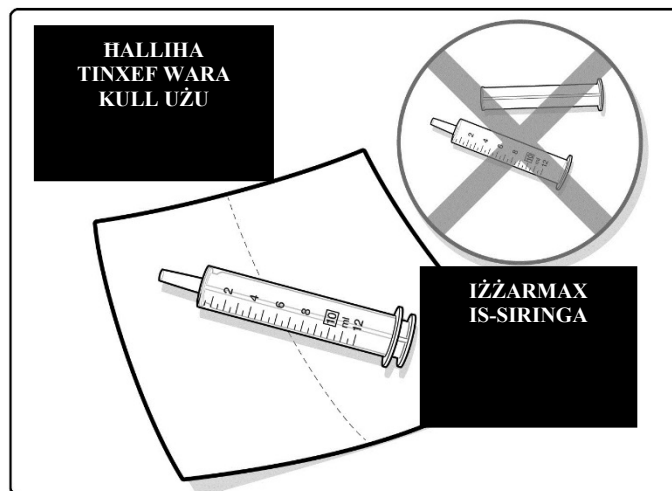
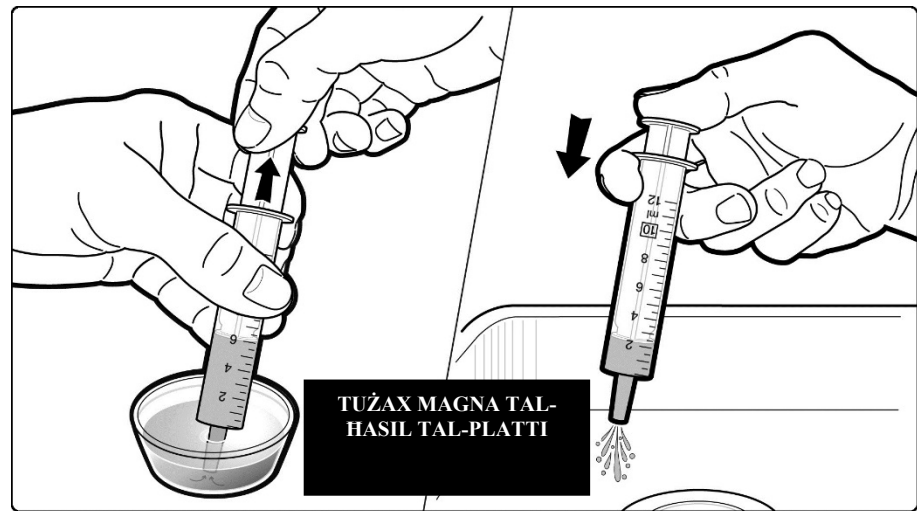
9. Filwaqt li l-pazjent ikun f'pożizzjoni dritt, poġġi t-tarf tas-siringa fil-ħalq bejn in-naħa tal-ħalq u tal-ilsien. Bil-mod imbotta l-planger 'l isfel sakemm tkun ingħatat id-doża kollha.

- Iċċekkja biex tkun ċert li l-pazjent ikun bela' d-doża kollha.
- Jekk tkun meħtieġa t-tieni doża biex tlesti d-doża preskritta totali, irrepeta passi 3 sa 10.
- Poġġi l-għatu lura fuq il-flixxun u aghlqu sew. Ahżnu f'pożizzjoni dritta.



10. Aħsel in-naħa ta' barra u ta' ġewwa tas-siringa bl-ilma u ħalliha tinxef wara kull użu biex terġa' tużaha l-ghada.

- **Taħsilhiex f'magna tal-ħasil tal-platti.**
- **Iżżarmax is-siringa sabiex tevita li tagħmlilha l-ħsara.**



11. Irreferi għall-fuljett ta' tagħrif (ara sezzjoni 5 "Kif taħżen SPRYCEL") għal istruzzjonijiet dwar rimi ta' xi mediċina, siringa u flixxkun li ma kkunx intuża.

Ladarba tiġi kkontitwita, is-sospensjoni orali għandha tingħata biss permezz tas-siringa tad-dożagġ orali fornuta ma' kull pakkett. Irreferi għall-fuljett ta' tagħrif għal istruzzjonijiet aktar iddettaljati għall-użu.

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

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

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
L-Irlanda

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

EU/1/06/363/016

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 ta' Novembru 2006

Data tal-aħħar tiġdid: 15 ta' Lulju 2016

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

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

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-  
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD  
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U 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

SPRYCEL pilloli miksijin b'rita  
Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,  
External Manufacturing  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
L-Irlanda

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

SPRYCEL 10 mg/mL trab għal sospensjoni orali  
Swords Laboratories Unlimited Company T/A Lawrence Laboratories  
Unit 12 & 15, Distribution Centre  
Shannon Industrial Estate  
Shannon, Co. Clare, V14 DD39  
L-Irlanda

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**



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

**IL-KARTUNA TA' BARRA T-TIKKETTA GHALL-PAKKETT TAL-FLIXKUN  
IL-KARTUNA TA' BARRA GHALL-PAKKETT TAL-FOLJI**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

SPRYCEL 20 mg pilloli miksijin b'rita  
dasatinib

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

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

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

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

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

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

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
L-Irlanda

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

EU/1/06/363/004 - 56 pillola miksijin b'rita (folji)  
EU/1/06/363/007 - 60 x 1 pillola miksijin b'rita (folji b'doża waħda)  
EU/1/06/363/001 - 60 pillola miksijin b'rita (flixkun)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Kartuna ta' Barra:  
Sprycel 20 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Kartuna ta' Barra:  
barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

Kartuna ta' Barra:  
PC  
SN  
NN

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

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

SPRYCEL 20 mg pilloli  
dasatinib

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

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

pakkett indikat bil-granet:

It-Tnejn

It-Tlieta

L-Erbgħa

Il-Ħamis

Il-Ġimgħa

Is-Sibt

Il-Ħadd

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

**IL-KARTUNA TA' BARRA T-TIKKETTA GHALL-PAKKETT TAL-FLIXKUN  
IL-KARTUNA TA' BARRA GHALL-PAKKETT TAL-FOLJI**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

SPRYCEL 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 monohydrate.  
Ara l-fuljett ta' taghrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

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

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. 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**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
L-Irlanda

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

EU/1/06/363/005 - 56 pillola miksijin b'rita (folji)  
EU/1/06/363/008 - 60 x 1 pillola miksijin b'rita (folji b'doża waħda)  
EU/1/06/363/002 - 60 pillola miksijin b'rita (flixkun)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Kartuna ta' Barra:  
Sprycel 50 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Kartuna ta' Barra:  
barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

Kartuna ta' Barra:  
PC  
SN  
NN

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

**IL-FOLJI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

SPRYCEL 50 mg pilloli  
dasatinib

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

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

pakkett indikat bil-granet:

It-Tnejn

It-Tlieta

L-Erbgħa

Il-Ħamis

Il-Ġimgħa

Is-Sibt

Il-Ħadd

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

**IL-KARTUNA TA' BARRA T-TIKKETTA GHALL-PAKKETT TAL-FLIXKUN  
IL-KARTUNA TA' BARRA GHALL-PAKKETT TAL-FOLJI**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

SPRYCEL 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 monohydrate.  
Ara l-fuljett ta' taghrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

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

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. 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**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
L-Irlanda

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

EU/1/06/363/006 - 56 pillola miksijin b'rita (folji)  
EU/1/06/363/009 - 60 x 1 pillola miksijin b'rita (folji b'doża waħda)  
EU/1/06/363/003 - 60 pillola miksijin b'rita (flixkun)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Kartuna ta' Barra:  
Sprycel 70 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Kartuna ta' Barra:  
barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

Kartuna ta' Barra:  
PC  
SN  
NN



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

**IL-FOLJI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

SPRYCEL 70 mg pilloli  
dasatinib

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

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

pakkett indikat bil-granet:

It-Tnejn

It-Tlieta

L-Erbgħa

Il-Ħamis

Il-Ġimgħa

Is-Sibt

Il-Ħadd

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

**IL-KARTUNA TA' BARRA T-TIKKETTA GHALL-PAKKETT TAL-FLIXKUN  
IL-KARTUNA TA' BARRA GHALL-PAKKETT TAL-FOLJI**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

SPRYCEL 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 monohydrate.  
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

30 x 1 pillola miksijin b'rita  
30 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**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
L-Irlanda

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

EU/1/06/363/013 - 30 x 1 pillola miksijin b'rita (folji b'doża waħda)  
EU/1/06/363/012 - 30 pillola miksijin b'rita (flikkun)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Kartuna ta' Barra:  
Sprycel 80 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Kartuna ta' Barra:  
barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

Kartuna ta' Barra:  
PC  
SN  
NN

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

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

SPRYCEL 80 mg pilloli  
dasatinib

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

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

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

**IL-KARTUNA TA' BARRA T-TIKKETTA GHALL-PAKKETT TAL-FLIXKUN  
IL-KARTUNA TA' BARRA GHALL-PAKKETT TAL-FOLJI**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

SPRYCEL 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 monohydrate.  
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

30 x 1 pillola miksijin b'rita  
30 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**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
L-Irlanda

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

EU/1/06/363/011 - 30 x 1 pillola miksijin b'rita (folji b'doża waħda)  
EU/1/06/363/010 - 30 pillola miksijin b'rita (flikkun)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Kartuna ta' Barra:  
Sprycel 100 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Kartuna ta' Barra:  
barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

Kartuna ta' Barra:  
PC  
SN  
NN

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

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

SPRYCEL 100 mg pilloli  
dasatinib

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

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

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

**IL-KARTUNA TA' BARRA T-TIKKETTA GHALL-PAKKETT TAL-FLIXKUN  
IL-KARTUNA TA' BARRA GHALL-PAKKETT TAL-FOLJI**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

SPRYCEL 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 monohydrate.  
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

30 x 1 pillola miksijin b'rita  
30 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**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
L-Irlanda

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

EU/1/06/363/015 - 30 x 1 pillola miksijin b'rita (folji b'doża waħda)  
EU/1/06/363/014 - 30 pillola miksijin b'rita (flikkun)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Kartuna ta' Barra:  
Sprycel 140 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Kartuna ta' Barra:  
barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

Kartuna ta' Barra:  
PC  
SN  
NN

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

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

SPRYCEL 140 mg pilloli  
dasatinib

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

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

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

**IL-KARTUNA TA' BARRA T-TIKKETTA GHALL-PAKKETT TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

SPRYCEL 10 mg/mL trab għal sospensjoni orali  
dasatinib

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

Flixxun wiehed ta' trab għal sospensjoni orali fih 990 mg ta' dasatinib (bħala monidrat).  
Wara l-kostituzzjoni, flixxun wiehed fih 99 mL ta' sospensjoni orali. Kull mL ta' sospensjoni orali fih 10 mg ta' dasatinib (bħala monoidrat).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: fih sukrożju, sodju, sodium benzoate, aċidu benzojku, alkoħol benziliku u diossidu tal-kubrit (E220).

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal sospensjoni orali

Kartuna ta' Barra:

flixxun 1 ta' 33 g trab

adapter tal-flixxun 1

siringa orali 1

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

Għal użu orali wara l-kostituzzjoni.

Wara l-kostituzzjoni, hawwad il-flixxun sew qabel kull użu.

Uża s-siringa orali inkluża fil-pakkett.

**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**

Trab: Aħžen taħt 25°C.

Wara l-kostituzzjoni: Aħžen fi frigg. Tagħmlux fil-friża. Armi kwalunkwe sospensjoni li ma tkunx intużat 60 jum wara l-kostituzzjoni.

**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**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
L-Irlanda

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

EU/1/06/363/016

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Kartuna ta' Barra:  
sprycel 10 mg/mL

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Kartuna ta' Barra:  
barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

Kartuna ta' Barra:

PC

SN

NN

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

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

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

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

### F'dan il-fuljett

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

### 1. X'inhu SPRYCEL u għalxiex jintuza

SPRYCEL fih is-sustanza attiva dasatinib. Din il-medicina tintuza biex tikkura l-lewkimja kronika tal-majelojd (CML) fl-adulti, fl-adolessenti u fit-tfal ta' mill-inqas sena. Lewkimja hija kanċer taċ-ċelloli l-bojod tad-dem. 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. SPRYCEL jinibixxi t-tkabbir ta' dawn iċ-ċelloli tal-lewkimja.

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

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

### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu SPRYCEL

#### Tiħux SPRYCEL

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

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

#### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tuza SPRYCEL

- jekk qed tiehu **mediċini biex traqqaq id-demm** jew biex timpedixxi emboli (ara “Mediċini oħra u SPRYCEL”)
- jekk tbatu minn problema tal-fwied jew tal-qalb, jew jekk kellek wahda
- jekk tibda **thoss diffikultà biex tiehu nifs, uġiġh fis-sider, jew sogħla** meta tiehu SPRYCEL: 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 SPRYCEL jista' jwassal sabiex epatite B jerga' jiġi attiv, u f'xi każijiet dan jista' jkun fatali. Il-pazjenti ser jiġu ċċekjati bir-reqqa mit-tabib tagħhom għal sinjali ta' din l-infezzjoni qabel ma tibda l-kura.
- jekk tesperjenza tbenġil, fsada, deni, għeja u konfużjoni meta tiehu SPRYCEL, ikkuntattja lit-tabib tiegħek. Dan jista' jkun sinjal ta' ħsara fil-vini/arterji tad-demm magħruf bħala mikroanġjopatija trombótica (TMA).

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

### **Tfal u adoloxxenti**

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

### **Mediċini oħra u SPRYCEL**

**Għid lit-tabib tiegħek** jekk qed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina oħra.

Prinċipalment, SPRYCEL jiġi mmanigġat mill-fwied. Ċerti mediċini jistgħu jinterferixxu mal-effett ta' SPRYCEL meta jittieħdu flimkien.

### **Dawn il-mediċini m'għandhomx jintużaw ma' SPRYCEL:**

- 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)

**Tiħux** mediċini li jinnewtralizzaw l-aċidi fl-istonku (**antaċidi** bħal aluminium hydroxide jew magnesium hydroxide) **fis-sagħtejn ta' qabel jew sagħtejn wara t-tehid ta' SPRYCEL.**

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

### **SPRYCEL ma' ikel u xorb**

Tiħux SPRYCEL mal-grejpfrut jew mal-meraq tal-grejpfrut.

### **Tqala u treddiġh**

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

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

**Jekk qed tredda', għid lit-tabib tiegħek.** Għandek twaqqaf it-treddiġh jekk tkun qed tiehu SPRYCEL.



### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Oqghod attent/a meta tkun qed issuq jew thaddem magni fil-każ li tesperjenza effetti sekondarji bħalma huma sturdament u vista mċajpra.

### **SPRYCEL fih lactose**

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

### **3. Kif għandek tieħu SPRYCEL**

SPRYCEL jiġi preskritt lilek biss minn tabib b'esperjenza fil-medicini biex jikkura l-lewkimja. Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju. SPRYCEL 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.** SPRYCEL jingħata mill-ħalq darba kuljum fil-forma ta' jew SPRYCEL pilloli jew SPRYCEL trab għal sospensjoni orali. SPRYCEL pilloli mhumiex rakkomandati għal pazjenti li jiżnu inqas minn 10 kg. It-trab għal sospensjoni orali għandu jintuża għal pazjenti li jiżnu inqas inn 10 kg u l-pazjenti li ma jistgħux jibilgħu l-pilloli. Tista' sseħħ bidla fid-doża meta teqleb bejn il-formulazzjonijiet (jiġifieri, pilloli u trab għal sospensjoni orali), għalhekk m'għandekx teqleb minn waħda għall-oħra.

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

<b>Piż tal-Ġisem (kg)<sup>a</sup></b>	<b>Doża ta' Kuljum (mg)</b>
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

<sup>a</sup> 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 SPRYCEL 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 tieħu kombinazzjonijiet ta' pilloli ta' qawwiet differenti.

**Il-pilloli jistgħu jiġu f'pakketti b'folji li jindikaw il-ġranet.** Dawn huma folji li juru l-jiem tal-ġimgħa. Hemm vleġeġ biex juru liema pillola jmiss li tittiehed skont l-iskeda tal-kura tiegħek.

### **Kif għandek tieħu SPRYCEL**

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

### **Struzzjonijiet speċjali dwar l-immaniġġar ta' SPRYCEL**

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

### **Kemm iddum tiehu SPRYCEL**

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

### **Jekk tiehu SPRYCEL aktar milli suppost**

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

### **Jekk tinsa tiehu SPRYCEL**

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

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

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

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

### **Dawn li ġejjin jistgħu jkunu lkoll sinjali ta' effetti sekondarji serji:**

- jekk għandek uġiġħ f' sidrek, diffikultà biex tiehu nifs, sogħla u ħass ħażin
- jekk johroġlok **xi demm jew tesperjenza xi tbengil** mingħajr ma tkun korrejt
- jekk issib demm fir-rimettar, fl-ippurgar jew fl-awrina tiegħek, jew jekk ikollok ippurgar iswed
- jekk ikollok **sinjal ta' infezzjoni** bħal deni, kesħa qawwija
- jekk ikollok deni, uġiġħ fil-ħalq jew fil-grizmejn, infafet jew tqaxxir tal-ġilda u/jew tal-membrani mukuži

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

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

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

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

- **Infezzjonijiet:** pnemonja, infezzjoni bil-virus herpes (inkluż ċitomegalovirus - CMV), infezzjoni fl-apparat tal-parti ta' fuq tas-sistema respiratorja, infezzjoni serja tad-demm jew tat-tessuti (inkluż każijiet mhux komuni ta' riżultat fatali)
- **Qalb u pulmun:** palpitazzjonijiet, taħbit tal-qalb irregolari, insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, muskolu tal-qalb dgħajjef, pressjoni tad-demm għolja, żieda fil-pressjoni tad-demm fil-pulmun, sogħla
- **Problemi diġestivi:** disturbi fl-aptit, disturbi fit-togħma, żaqq (addome) minfuħa jew bil-gass, infjammazzjoni tal-kolon, stitikezza, ħruq ta' stonku, ulċeri fil-ħalq, żieda fil-piż, tnaqqis fil-piż, gastrite
- **Ġilda, xagħar, għajnejn, ġenerali:** tingiż tal-ġilda, ħakk, ġilda xotta, akne, infjammazzjoni tal-ġilda, hsejjes persistenti fil-widnejn, telf ta' xagħar, għaraq eċċessiv, disturb fil-vista (inkluż vista mċajpra u vista ddisturbata), għajnejn xotti, tbengil, dipressjoni, nuqqas ta' rقاد, fwawar, sturdament, kontużjoni (tbengil), anoreksja, ngħas, edema ġeneralizzata
- **Uġiġħ:** uġiġħ fil-ġogi, dgħufija muskolari, uġiġħ fis-sider, uġiġħ 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, newtropenja 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, uġiġ fis-sider minhabba nuqqas ta' provvista tad-demm fil-qalb (angina), pressjoni tad-demm baxxa, tidjiq tal-passaġġ tal-arja li jista' jikkawża diffikultajiet fit-teħid tan-nifs, azzma, zieda fil-pressjoni tad-demm fl-arterji (kanali tad-demm) tal-pulmun
- **Problemi fid-diġestjoni:** infjammazzjoni tal-frixa, ulċera peptika, infjammazzjoni tal-passaġġ tal-ikel, żaq (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 ieħor tal-istonku jerġgħu jitilgħu fil-gerżuma)
- **Ġilda, xagħar, għajn, ġenerali:** reazzjoni allergika inkluz infafet sensitivi, ħomor fuq il-ġilda (eritema nodosum), ansjetà, konfużjoni, tibdil fil-burdata, aptit sesswali mnaqqas, ħass ħazin, roġħda, infjammazzjoni tal-għajnejn li tikkawża ħmura jew uġiġ, marda tal-ġilda kkaratterizzata minn tbajja' sensitivi, ħomor, definiti sewwa b'fegġa f'daqqa ta' deni u għadd miżjud ta' ċelloli tad-demm bojod (dermatozi newtrofilika), telf tas-smiġħ, sensitività għad-dawl, disturb fil-vista, zieda fid-dmugħ, disturb fil-kulur tal-ġilda, infjammazzjoni tat-tessut grass taħt il-ġilda, ulċeri tal-ġilda, infafet fuq il-ġilda, disturb fid-dwiefer, disturb fix-xagħar, disturb fl-idejn u fis-saqajn, kollass renali, frekwenza tal-awrina, tkabbir tas-sider fl-irġiel, disturb mestrwali, dgħjufija ġenerali u skumdità, funzjoni baxxa tat-tirojde, telf tal-bilanċ waqt il-mixi, osteonekrozi (marda ta' fluss tad-demm imnaqqas lejn l-għadam, li tista' tikkawża telf tal-għadam u mewt tal-għadam), artrite, nefħa fil-ġilda fi kwalunkwe post fil-ġisem
- **Uġiġ:** infjammazzjoni tal-vina li tista' tikkawża ħmura, sensitività u nefħa, infjammazzjoni tat-tendini
- **Mohħ:** telf tal-memorja
- **It-testijiet jistgħu juru:** riżultati anormali tat-testijiet tad-demm u possibbilment indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi li jkun kkawżati mill-prodotti ta' skart tat-tumur li jkun qed imut (sindrome tal-liži tat-tumur), livelli baxxi ta' albumina fid-demm, livelli baxxi ta' limfoċiti (tip ta' ċellula bajda tad-demm) fid-demm. demm, livell għoli ta' kolesterol fid-demm, lymph nodes minfuħin, fsada fil-mohħ, irregolarità fl-attività elettrika tal-qalb, qalb imkabbra, infjammazzjoni tal-fwied, proteina fl-awrina, zieda fil-creatine phosphokinase (enzima li tinsab prinċipalment fil-qalb, il-mohħ u l-muskoli skelettriċi), zieda fit-troponin (enzima li tinsab prinċipalment fil-qalb u fil-muskoli skelettriċi), zieda fil-gamma-glutamyltransferase (enzima li tinsab prinċipalment fil-fwied), fluwidu li jidher qisu ħalib madwar il-pulmuni (chylothorax)

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

- **Qalb u pulmun:** tkabbir tal-ventrikula tal-lemin fil-qalb, infjammazzjoni tal-muskolu tal-qalb, ġbir ta' kundizzjonijiet li jirriżultaw minn imblokk tal-provvista tad-demm għall-muskolu tal-qalb (sindromu koronarju akut), waqfien tal-qalb (waqfien tal-fluss tad-demm mill-qalb), mard tal-arterji koronarji (tal-qalb), infjammazzjoni tat-tessut li jiksi l-qalb u l-pulmun, emboli, emboli fil-pulmun
- **Problemi fid-diġestjoni:** telf ta' nutrijenti vitali bħal proteina mill-passaġġ diġestiv tiegħek, sadd fl-imsaren, fistla anali (ftuħ anormali mill-anus għall-ġilda ta' madwar l-anus), indeboliment tal-funzjoni tal-kliewi, dijabete
- **Ġilda, xagħar, għajn, ġenerali:** konvulżjoni, infjammazzjoni tan-nerv ottiku li jista' jikkawża telf komplet jew parzjali tal-vista, tbajja' blu-vjola tal-ġilda, funzjoni abnormalment għolja tat-tirojde, infjammazzjoni tal-glandola tat-tirojde, atassja (kundizzjoni assoċjata ma' nuqqas ta' koordinazzjoni muskolari), diffikultà fil-mixi, korrimment, infjammazzjoni tal-vini fil-ġilda, fibrozi tal-ġilda
- **Mohħ:** puplesija, episodju temporanju ta' disfunzjoni newroloġika kkawżata minn telf ta' fluss tad-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 sekundarji ohra li kienu rrapportati bi frekwenza mhix maghrufa (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 mukuži
- Mard tal-kliewi b'sintomi li jinkludu edima u riżultati ta' testijiet tal-laboratorju anormali bħal proteina fl-awrina u livell baxx ta' proteina fid-demm
- Ħsara fil-vini/arterji tad-demm maghrufa bħala mikroangjopatija trombotika (TMA), inkluż tnaqqis fl-ghadd ta' ċelloli ħomor tad-demm, tnaqqis fil-plejtlits, u formazzjoni ta' emboli

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

### **Rappurtar tal-effetti sekundarji**

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

## **5. Kif taħzen SPRYCEL**

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 it-tikketta tal-flixxkun, il-folja jew il-kartuna wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ 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 ohra**

### **X'fih SPRYCEL**

- Is-sustanza attiva hi dasatinib. Kull pillola miksija b'rita fiha 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg jew 140 mg ta' dasatinib (bħala monoidrat).
- Is-sustanzi l-oħra huma:
  - *Qalba tal-pillola:* lactose monohydrate (ara sezzjoni 2 "SPRYCEL fih lactose"); microcrystalline cellulose; croscarmellose sodium; hydroxypropylcellulose; magnesium stearate
  - *Kisja b'rita:* hypromellose; titanium dioxide (E171); macrogol 400

### **Kif jidher SPRYCEL u l-kontenut tal-pakkett**

SPRYCEL 20 mg: il-pillola miksija b'rita tvarja minn bajda għal offwajt, bikonvessa, tonda b'"BMS" imnaqqa fuq naħa u "527" fuq in-naħa l-oħra.

SPRYCEL 50 mg: il-pillola miksija b'rita tvarja minn bajda għal offwajt, bikonvessa, ovali b'"BMS" imnaqqa fuq naħa u "528" fuq in-naħa l-oħra.

SPRYCEL 70 mg: il-pillola miksija b'rita tvarja minn bajda għal offwajt, bikonvessa, tonda b'"BMS" imnaqqa fuq naħa u "524" fuq in-naħa l-oħra.

SPRYCEL 80 mg: il-pillola miksija b'rita tvarja minn bajda għal offwajt, bikonvessa, triangolari b'"BMS 80" imnaqqxa fuq naħa waħda u "85" fuq in-naħa l-oħra.

SPRYCEL 100 mg: il-pillola miksija b'rita tvarja minn bajda għal offwajt, bikonvessa, ovali u b'"BMS 100" imnaqqxa fuq naħa waħda u "852" fuq in-naħa l-oħra.

SPRYCEL 140 mg: il-pillola miksija b'rita tvarja minn bajda għal offwajt, bikonvessa, tonda u b'"BMS 140" imnaqqxa fuq naħa waħda u "857" fuq in-naħa l-oħra.

SPRYCEL 20 mg, 50 mg jew 70 mg pilloli miksija b'rita huma disponibbli f'kaxxa tal-kartun li jkun fiha 56 pillola miksija b'rita f'4 folji kalendarji ta' 14-il pillola miksija b'rita kull waħda, u f'kaxxa tal-kartun li fihom 60 x 1 pillola miksija b'rita f'folji ta' doża waħda pperforati. Huma wkoll disponibbli fi fliexken b'għatu li ma jinfetaħx faċilment mit-tfal, li fihom 60 pillola miksija b'rita. Kull kaxxa tal-kartun fiha fliexkun wieħed.

SPRYCEL 80 mg, 100 mg jew 140 mg pilloli miksija b'rita huma disponibbli f'kaxxi tal-kartun li fihom 30 x 1 pillola miksija b'rita f'folji perforati b'doża waħda. Huma wkoll disponibbli fi fliexken b'għatu li ma jinfetaħx faċilment mit-tfal, li fihom 30 pillola miksija b'rita. Kull kaxxa tal-kartun fiha fliexkun wieħed.

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

#### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
L-Irlanda

#### **Manifattur**

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,  
External Manufacturing  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
L-Irlanda

#### **Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f'**

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

<http://www.emea.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### SPRYCEL 10 mg/mL trab għal sospensjoni orali dasatinib

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

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

#### F'dan il-fuljett

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

#### 1. X'INHU SPRYCEL U GħALXIEX JINTUZA

SPRYCEL fih is-sustanza attiva dasatinib. Din il-medicina tintuza biex tikkura l-lewkimja kronika tal-majelojd (CML) u l-lewkimja limfoblastika akuta (ALL) b'Philadelphia chromosome positive (Ph+) fl-adulti u tfal ta' mill-inqas età ta' sena. Lewkimja hija kancer taċ-ċelloli l-bojod tad-dem. Dawn iċ-ċelloli l-bojod normalment jgħinu lill-gisem jiġġieled kontra infezzjoni. F'nies b'CML, ċelloli bojod li jissejhu granulociti jibdeu jikbru mingħajr kontroll. SPRYCEL jinibixxi t-tkabbir ta' dawn iċ-ċelloli tal-lewkimja.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jaħdem SPRYCEL jew għaliex din il-medicina għet preskritta lilek jew lill-wild tiegħek, staqsi lit-tabib tiegħek.

#### 2. X'GHANDEK TKUN TAF QABEL MA TIEHU SPRYCEL

##### Tihux SPRYCEL

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

**Jekk int jew il-wild tiegħek jista' jkun allergiku, staqsi lit-tabib tiegħek għall-parir.**

##### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tuza SPRYCEL

- jekk qed tiehu **medicini biex traqqaq id-dem** jew biex timpedixxi emboli (ara "Medicini oħra u SPRYCEL")
- jekk tbatu minn problema tal-fwied jew tal-qalb, jew jekk kellek waħda
- jekk tibda **thoss diffikultà biex tiehu nifs, uġigh fis-sider, jew sogħla** meta tiehu SPRYCEL: 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 minħabba tibdil fil-vini/arterji tad-dem li jissupplixxu l-pulmuni
- jekk qatt kellek jew jekk issa jista' jkun li għandek l-infezzjoni tal-epatite B. Dan minħabba li SPRYCEL jista' jwassal sabiex epatite B jerga' jiġi attiv, u f'xi każijiet dan jista' jkun fatali. Il-

pazjenti ser jiġu ċċekjati bir-reqqa mit-tabib tagħhom għal sinjali ta' din l-infezzjoni qabel ma tibda l-kura.

- jekk tesperjenza tbengil, fsada, deni, gheja u konfużjoni meta tiehu SPRYCEL, ikkuntattja lit-tabib tiegħek. Dan jista' jkun sinjal ta' hsara fil-vini/arterji tad-demmm magħruf bħala mikroanġjopatija trombotika (TMA).

It-tabib tiegħek jimmonitorja regolarment il-kundizzjoni tiegħek sabiex jara jekk SPRYCEL hux qed ikollu l-effett mixtieq. Waqt li tkun qed tiehu SPRYCEL, isiru testijiet tad-demmm lilek jew lill-wild tiegħek b' mod regolari.

### **Tfal u adoloxxenti**

Tagħtix din il-medicina ll tfal iżgħar minn sena.

It- tkabbir u l-iżvilupp tal-għadam ser jiġi mmonitorjat mill-qrib fi tfal li jkunu qed jieħdu SPRYCEL.

### **Medicini ohra u SPRYCEL**

**Għid lit-tabib tiegħek** jekk qed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini ohra.

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

### **Dawn il-medicini m'għandhomx jintużaw ma' SPRYCEL:**

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

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

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

### **SPRYCEL ma' ikel u xorb**

Tihux SPRYCEL mal-grejpfrut jew mal-meraq tal-grejpfrut.

### **Tqala u treddigh**

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

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

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

### **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 mċajpra.

### **SPRYCEL fih sukrożju**

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

Fih 0.29 g ta' sukrożju għal kull mL ta' sospensjoni orali. Dan għandu jiġi kkunsidrat f'pazjenti b'dijabete mellitus. Jista' jagħmel il-hsara lis-sniien.

### **SPRYCEL fih is-sodju**

Dan il-prodott mediċinali fih 2.1 mg sodju (komponent ewlieni ta' melh tat-tisjir) għal kull mL ta' SPRYCEL sospensjoni orali. Bid-doża ta' kuljum massima ta' 16 mL sospensjoni orali, dan huwa ekwivalenti għal 1.7 % tat-tehid tad-dieta ta' kuljum massimu rakkomandat tal-WHO ta' 2 g sodju għal adult.

### **SPRYCEL fih aċidu benzojku u benzoat tas-sodju**

SPRYCEL fih 0.25 mg aċidu benzojku f'kull mL ta' sospensjoni orali u 0.25 mg benzoat tas-sodju f'kull mL ta' sospensjoni orali.

Aċidu benzojku/Melh tal-benzoat jista' jżid is-suffejra (sfura tal-gilda u l-għajnejn) fi trabi tat-twelid (sa età ta' 4 ġimgħat).

### **SPRYCEL fih alkoħol benziliku**

SPRYCEL fih 0.017 mg alkoħol benziliku f'kull mL ta' sospensjoni orali.

Alkoħol benziliku jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

L-użu ta' SPRYCEL mhux irrikkmandat waqt it-tqala. Staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal parir jekk inti tqil jew qed tredda'. Dan minhabna li jistgħu jakkumulaw ammonti kbar ta' alkoħol benziliku f'ġismek u jistgħu jikkawżaw effetti sekondarji (msejha "aċidożi metabolika").

Staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal parir jekk għandek marda tal-fwied jew tal-kliewi. Dan minhabna li jistgħu jakkumulaw ammonti kbar ta' alkoħol benziliku f'ġismek u jistgħu jikkawżaw effetti sekondarji (msejha "aċidożi metabolika").

### **SPRYCEL fih diossidu tal-kubrit (E220)**

F'każijiet rari jista' jikkawża reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva severi u bronkospażmu.

## **3. Kif għandek tiehu SPRYCEL**

SPRYCEL ser jiġi preskritt lilek biss minn tabib b'esperjenza fil-mediċini biex jikkura l-lewkimja. Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

**SPRYCEL sospensjoni orali jittiehed darba kuljum.** It-tabib ser jiddeċiedi dwar id-doża t-tajba abbażi tal-piż tiegħek. Id-doża tal-bidu ta' SPRYCEL tiġi kkalkulata skont il-piż tal-ġisem kif muri hawn taħt:

<b>Piż tal-Ġisem (kg)</b>	<b>Doża ta' Kuljum, mL (mg)</b>
5 sa inqas minn 10 kg	4 mL (40 mg)
10 sa inqas minn 20 kg	6 mL (60 mg)
20 sa inqas minn 30 kg	9 mL (90 mg)
30 sa inqas minn 45 kg	10.5 mL (105 mg)
tal-inqas 45 kg	12 mL (120 mg)

SPRYCEL jiġi wkoll bħala pilloli għall-użu fl-adulti u tfal minn età ta' sena u li jiżnu aktar 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. Jaf issehh bidla fid-doża meta taqleb bejn il-formulazzjonijiet (jiġifieri pilloli u trab għal sospensjoni orali), għalhekk m'għandekx taqleb 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.

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

Skont il-mod kif int tirrispondi għat-trattament, it-tabib jista' jissuġġerixxi doża ikbar jew iżgħar, jew jista' jwaqqaf it-trattament għal ftit taż-żmien.



### **Kif ghandek tiehu SPRYCEL**

**L-ispizjar jew il-professjonist tal-kura tas-sahha kkwalfikat ser jikkostitwixxi (ihallat biex jifforma likwidu) SPRYCEL trab ghal sospensjoni orali biex jifforma SPRYCEL sospensjoni orali qabel jaghtihulek.**

**SPRYCEL ghandu jittiehed fl-istess hin kuljum.** SPRYCEL jista' jittiehed mal-ikel jew minghajr l-ikel. SPRYCEL sospensjoni orali jista' jithallat mal-halib, jogurt, meraq tat-tuffieħ jew tahlita tat-tuffieħ.

Ara l-“Istruzzjonijiet għall-ghoti lill-pazjent” fl-aħhar tal-fuljett ta' tagħrif għal kif tagħti doża ta' SPRYCEL sospensjoni orali.

### **Struzzjonijiet speċjali dwar l-immaniġġar ta' SPRYCEL**

Persuni li mhumiex il-pazjent għandhom jużaw ingwanti meta jmissu SPRYCEL.

Nisa tqal jew li qed ireddgħu għandhom jevitaw espożizzjoni għal SPRYCEL trab għal sospensjoni.

### **Kemm iddum tiehu SPRYCEL**

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

### **Jekk tiehu SPRYCEL aktar milli suppost**

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

### **Jekk tinsa tiehu SPRYCEL**

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

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

## **4. EFFETTI SEKONDARJI POSSIBBLI**

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

### **Dawn li ġejjin jistgħu jkunu lkoll sinjali ta' effetti sekondarji serji:**

- jekk għandek uġiġħ f'sidrek, diffikultà biex tiehu nifs, sogħla u ħass ħażin
- jekk johroġlok **xi demm jew tesperjenza xi tbenġil** minghajr ma tkun korrejt
- jekk issib demm fir-rimettar, fl-ippurgar jew fl-awrina tiegħek, jew jekk ikollok ippurgar iswed
- jekk ikollok **sinjal ta' infezzjoni** bhal deni, kesha qawwija
- jekk ikollok deni, uġiġħ fil-halq jew fil-griżmejn, infafet jew tqaxxir tal-ġilda u/jew tal-membrani mukuži

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

### **Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)**

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

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

### Effetti sekundarji mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- **Qalb u pulmun:** attack tal-qalb (inkluż riżultat fatali), infjammazzjoni tar-rita (borża fibruża) madwar il-qalb, taħbit irregolari tal-qalb, uġigh fis-sider minħabba nuqqas ta' provvista tad-demmm fil-qalb (anġina), pressjoni tad-demmm baxxa, tidjiq tal-passaġġ tal-arja li jista' jikkawża diffikultajiet fit-tehid 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) minfuħa, tiċrit tal-ġilda tal-kanal anali, diffikultà biex tibra', infjammazzjoni tal-bużzieqa tal-marrara, imblukkar tal-passaġġi biljari, rifluss gastroesofagali (kundizzjoni fejn l-acidu u kontenut iehor tal-istonku jergħu jtilghu fil-gerżuma)
- **Gilda, xagħar, għajn, ġenerali:** reazzjoni allergika inkluż infafet sensitivi, homor fuq il-ġilda (eritema nodosum), ansjetà, konfużjoni, tibdil fil-burdata, aptit sesswali mnaqqas, ħass ħażin, roġħda, infjammazzjoni tal-għajnejn li tikkawża ħmura jew uġigh, marda tal-ġilda kkaratterizzata minn tbajja' sensitivi, homor, definiti sewwa b'feġġa f'daqqa ta' deni u għadd miżjud ta' ċelloli tad-demmm bojod (dermatozi newtrofilika), telf tas-smigh, sensitività għad-dawl, disturb fil-vista, żieda fid-dmugh, disturb fil-kulur tal-ġilda, infjammazzjoni tat-tessut grass taħt il-ġilda, ulċeri tal-ġilda, infafet fuq il-ġilda, disturb fid-dwiefer, disturb fix-xagħar, disturb fl-idejn u fis-saqajn, kollass renali, frekwenza tal-awrina, tkabbir tas-sider fl-irġiel, disturb mestrwali, dgħjufija ġenerali u skumdità, funzjoni baxxa tat-tirojde, telf tal-bilanċ waqt il-mixi, osteonekrozi (marda ta' fluss tad-demmm imnaqqas lejn l-għadam, li tista' tikkawża telf tal-għadam u mewt tal-għadam), artrite, nefħa fil-ġilda fi kwalunkwe post fil-ġisem
- **Uġigh:** infjammazzjoni tal-vina li tista' tikkawża ħmura, sensitività u nefħa, infjammazzjoni tat-tendini
- **Mohħ:** telf tal-memorja
- **It-testijiet jistghu juru:** riżultati anormali tat-testijiet tad-demmm u possibbilment indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi li jkun kkwawzati mill-prodotti ta' skart tat-tumur li jkun qed imut (sindrome tal-lizi tat-tumur), livelli baxxi ta' albumina fid-demmm, livelli baxxi ta' limfoċiti (tip ta' ċellula bajda tad-demmm) fid-demmm, demm, livell għoli ta' kolesterol fid-demmm, lymph nodes minfuħin, fsada fil-mohħ, irregolarità fl-attività elettrika tal-qalb, qalb imkabbra, infjammazzjoni tal-fwied, proteina fl-awrina, żieda fil-creatine phosphokinase (enzima li tinsab prinċipalment fil-qalb, il-mohħ u l-muskoli skelettriċi), żieda fit-troponin (enzima li tinsab prinċipalment fil-qalb u fil-muskoli skelettriċi), żieda fil-gamma-glutamyltransferase (enzima li tinsab prinċipalment fil-fwied), fluwidu li jidher qisu ħalib madwar il-pulmuni (chylothorax)

### Effetti sekundarji rari (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000)

- **Qalb u pulmun:** tkabbir tal-ventrikula tal-lemin fil-qalb, infjammazzjoni tal-muskolu tal-qalb, ġbir ta' kundizzjonijiet li jirriżultaw minn imblokk tal-provvista tad-demmm għall-muskolu tal-qalb (sindromu koronarju akut), waqfien tal-qalb (waqfien tal-fluss tad-demmm mill-qalb), mard

tal-arterji koronarji (tal-qalb), infjammazzjoni tat-tessut li jiksi l-qalb u l-pulmun, emboli, emboli fil-pulmun

- **Problemi fid-diġestjoni:** telf ta' nutrijenti vitali bħal proteina mill-passaġġ diġestiv tiegħek, sadd fl-imsaren, fistla anali (ftuħ anormali mill-anus għall-ġilda ta' madwar l-anus), indeboliment tal-funzjoni tal-kliewi, dijabete
- **Ġilda, xagħar, għajn, ġenerali:** konvulżjoni, infjammazzjoni tan-nerv ottiku li jista' jikkawża telf komplet jew parzjali tal-vista, tbajja' blu-vjola tal-ġilda, funzjoni abnormalment għolja tat-tirojde, infjammazzjoni tal-glandola tat-tirojde, atassja (kundizzjoni assoċjata ma' nuqqas ta' koordinazzjoni muskolarji), diffikultà fil-mixi, korriment, infjammazzjoni tal-vini fil-ġilda, fibrozi tal-ġilda
- **Mohh:** puplesija, episodju temporanju ta' disfunzjoni newroloġika kkawżata minn telf ta' fluss tad-dem, paraliżi tan-nervituri tal-wiċċ, dimenzja
- **Sistem immuni:** reazzjoni allergika severa
- **Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi:** fużjoni mdewma tat-truf fit-tond li jiffurmaw il-ġogi (epifizijiet); tkabbir aktar bil-mod jew imdewwem

### **Effetti sekondarji oħra li kienu rrappurtati bi frekwenza mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)**

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

It-tabib tiegħek jeżaminak għal xi wħud 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 l-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 TAĦŻEN SPRYCEL**

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 it-tikketta tal-flixxun, il-folja jew il-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

### Trab

Aħżen taħt 25°C.

### Wara l-kostituzzjoni

Aħżen fi frigg (2°C - 8°C). Tagħmlux fil-friża. Armi kwalunkwe sospensjoni li ma tistax tintuża 60 jum wara l-kostituzzjoni.

Is-sospensjoni orali kkostitwita mħallta mal-halib, jogurt, meraq tat-tuffieħ jew tahlita mit-tuffieħ tista' tinħażen fi jew taħt 25 C sa siegħa.

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

## 6. KONTENUT TAL-PAKKETT U INFORMAZZJONI OHRA

### X'fih SPRYCEL

- Is-sustanza attiva hi dasatinib. Flixxun wiehed ta' trab għal sospensjoni orali fih 990 mg ta' dasatinib (bħala monidrat). Wara l-kostituzzjoni, flixxun wiehed fih 99 mL ta' sospensjoni orali. Kull mL ta' sospensjoni orali fih 10 mg ta' dasatinib (bħala monoidrat).
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma: sukrożju, carmellose sodium, emulsjoni ta' simethicone (li tikkonsisti minn simeticone, polyethylene glycol sorbitan tristearate, polyethoxylate stearate, gliċeridi, methylcellulose, xanthan gum, aċidu benzojku, aċidu sorbiku, aċidu sulfuriku, aċidu tartariku, trisodium citrate anhydrous, benzoat tas-sodju (E211), silica hydrophobic colloidal, toghma ta' frota ratba mħallta (li fiha alkoħol benziliku, diossidu tal-kubrit) (ara sezzjoni 2 "X'għandek tku taf qabel ma tieħu SPRYCEL").

### Kif jidher SPRYCEL u l-kontenut tal-pakkett

SPRYCEL jiġi fornut bħala trab abjad għal abjad għal jagħti fl-isfar għal sospensjoni orali li tiffirma sospensjoni opaka bajda għal safra wara l-kostituzzjoni mal-ilma.

Flixxun tal-plastik wiehed ta' 120 mL (b'għatu li ma jinfetaħx faċilment mit-tfal) fih 33 g ta' trab għal sospensjoni orali.

Meta jiġi kostitwit, il-flixxun fih 99 mL ta' sospensjoni orali, li minnhom 90 mL huwa mahsub għad-dożagġ u għall-għoti.

Kull pakkett fih adapter tal-flixxun li jingħalaq (PIBA) u siringa tad-dożagġ orali ta' 12 mL f'borża tal-plastik issiġillata.

Kull kaxxa tal-kartun fiha flixxun wiehed.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
L-Irlanda

### Manifattur

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Lawrence Laboratories  
Unit 12 & 15, Distribution Centre  
Shannon Industrial Estate  
Shannon, Co. Clare, V14 DD39  
L-Irlanda

### Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

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

<http://www.emea.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.

## Istruzzjonijiet għall-ghoti lill-pazjent

Dawn l-istruzzjonijiet juruk kif għandek tagħti doża ta' SPRYCEL sospensjoni orali lill-pazjent. Ladarba tiġi kostitwita mill-ispizjar jew mill-professionist tal-kura tas-saħħa tiegħek, is-sospensjoni orali għandha tingħata biss permezz tas-siringa tad-dożaġġ orali fornuta ma' kull pakkett. It-tabib tiegħek ser jiddeċiedi dwar id-doża korretta abbażi tal-età u l-piż. Kun ċert li taqra u tifhem dawn l-istruzzjonijiet qabel tuża s-sospensjoni orali.

### X'għandek tkun taf qabel ma tuża din il-medicina

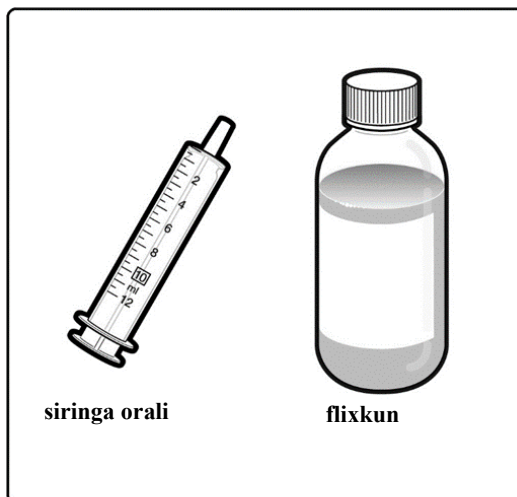
- Hu SPRYCEL sospensjoni orali fuq stonku vojta jew mimli.
- Aħsel idejk qabel u wara kull użu.
- Aħżen is-sospensjoni orali kkostitwita fi frigg (2°C - 8°C). Tagħmilhiex fil-friża.
- Irrevedi d-doża preskritta totali u ddetermina n-numru ta' millimetri (mL) li ser teħtieġ.
- Jekk l-ammont meħtieġ ikun aktar minn 11 mL, dan għandu jinqasam f'2 doži kif muri hawn taħt.

### Kif taqşam doża li tkun akbar minn 11 mL

Doża totali preskritta (mL)	L-ewwel doża (mL)	It-tieni doża (mL)
12	6	6
13	7	6
14	7	7
15	8	7
16	8	8

Qabel tipprepara doża ta' SPRYCEL sospensjoni orali għall-ghoti lill-pazjent, lesti l-provvisti li ġejjin:

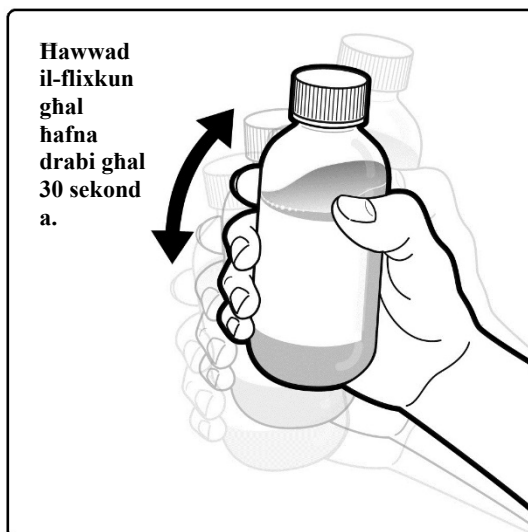
- Karta xuga
- Flixxun 1 ta' SPRYCEL sospensjoni orali li fih sospensjoni opaka bajda għal safra.
- Siringa orali ta' 12 mL ipprovduta mal-flixxun.
- Kontenitur żgħir mimli bl-ilma biex tużah biex tlaħlah is-siringa.



**B'attenzjoni pprepara s-SPRYCEL sispensjoni orali għall-ghoti, kejjel id-doża u imla s-siringa, hekk:**

1. Hallat is-SPRYCEL sospensjoni orali fil-flixxun magħluq billi thawwad għal 30 sekonda.

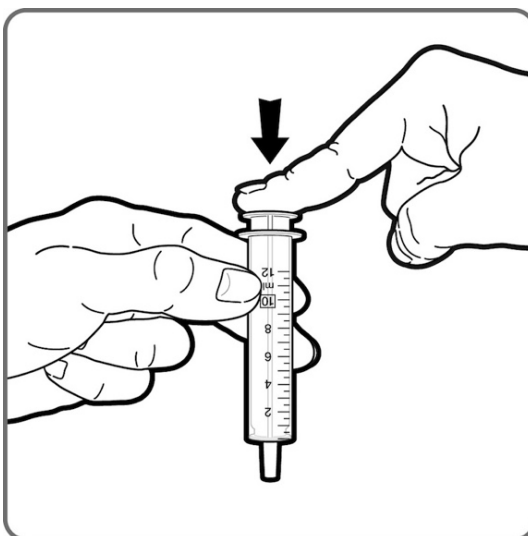
- Hawwad sew qabel kull użu.



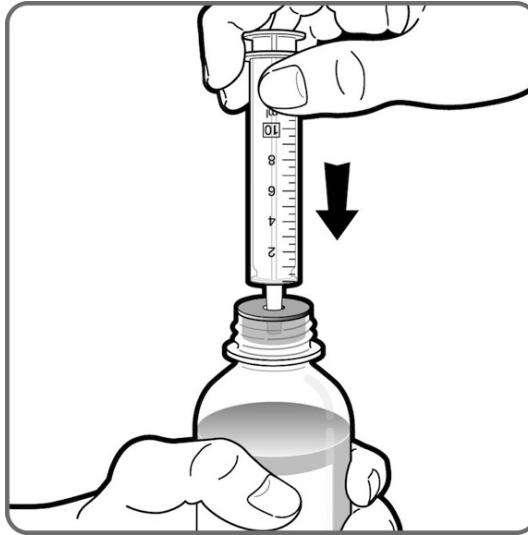
2. Neħhi t-tapp mill-flixxun. Kun ċert li l-adapter ipprovdut mal-flixxun għat-tqeghid tas-siringa jkun magħfus sewwa fil-flixxun.



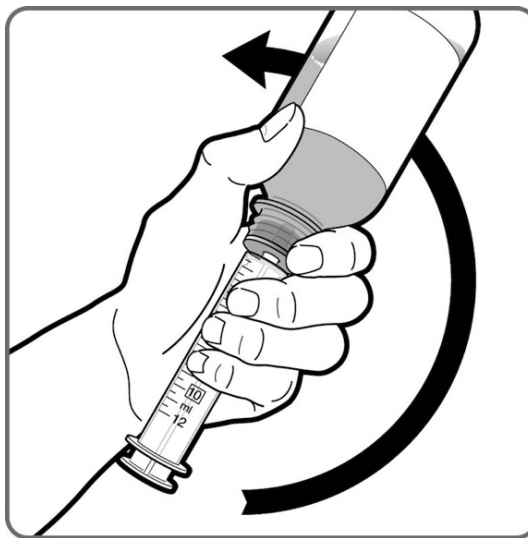
3. Ħares lejn il-kejl fuq in-naħa tas-siringa sabiex tara kemm għandek timliha qabel tibda. Innota li l-marki fuq is-siringa huma f mL. Sib il-marka li taqbel mad-doża li giet preskritta lilek mit-tabib tiegħek. Qabel kull użu, kun ċert li l-planger tas-siringa jkun imdaħħal fil-qiegħ tal-parti ewlenija tas-siringa.



4. Bil-flixxkun dritt, dahhal it-tarf tas-siringa sew fl-adapter tal-flixxkun.

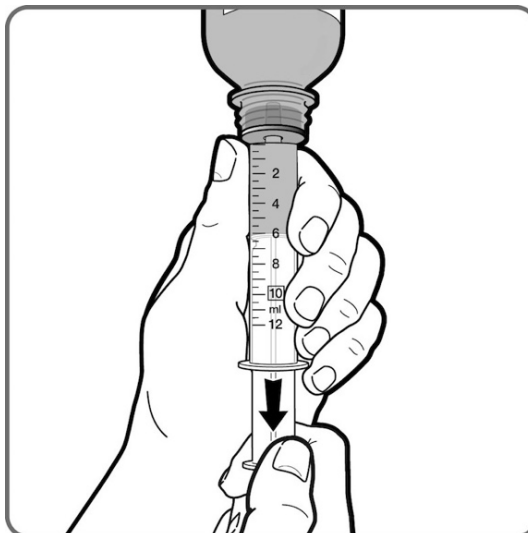


5. Filwaqt li żżomm it-tarf tas-siringa sod fil-flixxkun, eqleb il-flixxkun bis-siringa rasu 'l isfel.

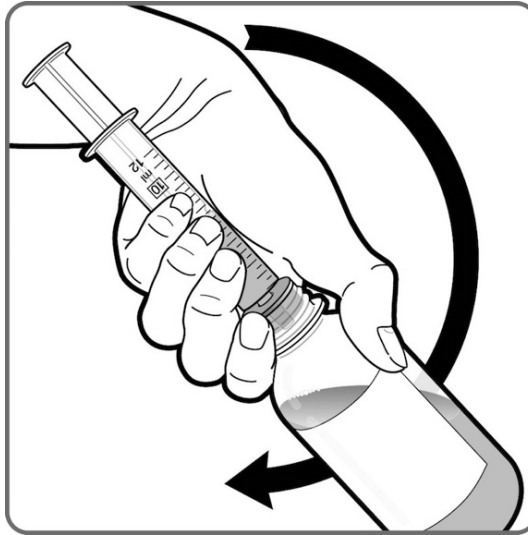


6. Bil-mod iġbed l-ammont ta' SPRYCEL sospensjoni orali preskritt billi tiġbed il-plaġer tas-siringa sakemm jilhaq il-marka tad-doża preskrittta.

- Żomm il-plaġer biex tipprevjenih milli jiċċaqlaq. Jista' jkun hemm spazju vojta meta tiġbed il-plaġer lura fil-parti ewlenija.
- Jekk ma tistax timla bi flixxkun wieħed, uża t-tieni flixxkun biex tlesti d-doża preskrittta shiha. Kun ċert li t-tieni flixxkun ikun imhawwad qabel l-użu.



7. Filwaqt li żżomm it-tarf tas-siringa b'mod sod fil-flixxun, aqleb il-flixxun bis-siringa lura għal pożizzjoni dritta.



8. Nehhi s-siringa mill-flixxun filwaqt li toqgħod attent timbottax il-planger aktar 'l isfel.



9. Filwaqt li l-pazjent ikun f'pożizzjoni dritt, poġġi t-tarf tas-siringa fil-ħalq bejn in-naħa tal-ħalq u tal-ilsien. Bil-mod imbotta l-planger 'l isfel sakemm tkun ingħatat id-doża kollha.

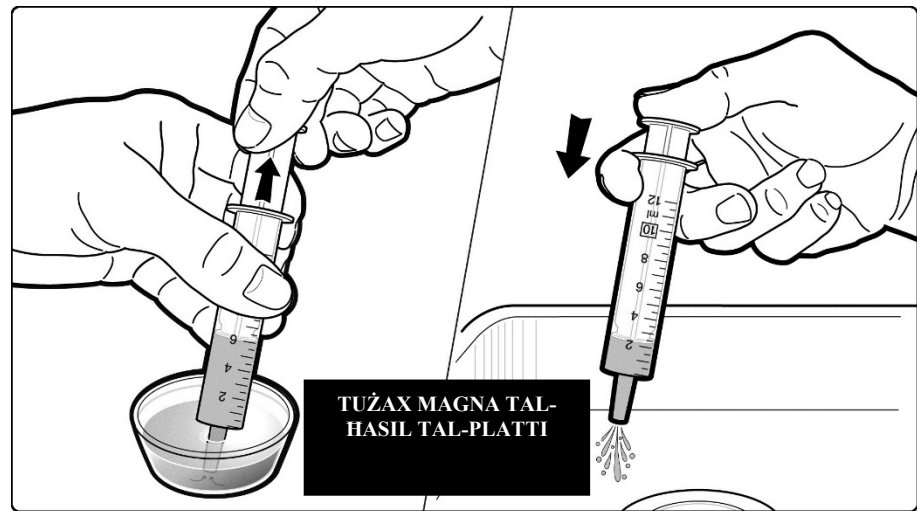
- Iċċekkja biex tkun ċert li l-pazjent ikun bela' d-doża kollha.
- Jekk tkun meħtieġa t-tieni doża biex tlesti d-doża preskritta totali, irrepeta passi 3 sa 10.
- Poġġi l-għatu lura fuq il-flixxun u aghlqu sew. Ahżnu f'pożizzjoni dritta.



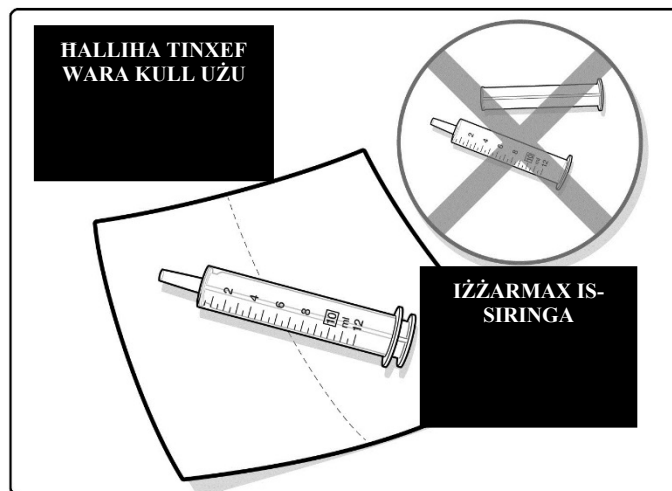


10. Aħsel in-naħa ta' barra u ta' ġewwa tas-siringa bl-ilma u ħalliha tinxef wara kull użu biex terġa' tużaha l-ġhada.

- **Taħsilhiex f'magna tal-ħasil tal-plastti.**
- **Iżżarmax is-siringa sabiex tevita li tagħmlilha l-ħsara.**



11. Irreferi għall-fuljett ta' tagħrif (ara sezzjoni 5 "Kif taħżen SPRYCEL") għal istruzzjonijiet dwar rimi ta' xi mediċina, siringa u flixxun li ma kkonx intuża.



Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif tipprepara jew tagħti doża ta' SPRYCEL sospensjoni orali, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

-----  
**It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professionisti tal-kura tas-saħħa biss:**

### **Istruzzjonijiet għall-kostituzzjoni ta' trab għal sospensjoni orali**

SPRYCEL trab għal sospensjoni orali għandu jiġi kkostitwit kif ġej:

Nota:: Jekk trid tikkostitwixxi aktar minn flixxun wiehed, lesti l-flixxen wiehed wiehed. Aħsel idejk qabel tibda l-kostituzzjoni. Din il-proċedura għandha ssir fuq wiċċ nadif.

**Pass 1:** Taptap il-qiegh ta' kull flixxun (li fih 33 g SPRYCEL trab għal sospensjoni orali) bil-mod biex terhi t-trab. Nehhi t-tapp li ma jinfetaħx faċilment mit-tfal u l-fojl tas-sigill. Żid 77.0 mL ta' ilma purifikat f'daqqa mal-flixxun u aghlqu sew bit-tapp.

**Pass 2:** Eqlieb il-flixxun rasu 'l isfel immedjatement u hawwad sew għal mhux inqas minn 60 sekonda biex tikseb sospensjoni uniformi. Jekk ikun għad hemm biċċiet jidhru, kompli hawwad sakemm ma jibqgħux jidhru l-biċċiet. Il-kostituzzjoni b'dan il-mod tipproduċi 90 mL (volum li jitwassal) ta' 10 mg/mL SPRYCEL sospensjoni orali.

**Pass 3:** Nehhi t-tapp, dahhal l-adapter li jidhol fil-flixxun (PIBA) fl-għonq tal-flixxun, u aghlaq il-flixxun sew bit-tapp li ma jinfetaħx faċilment mit-tfal.

**Pass 4:** Ikteb id-data ta' skadenza tas-sospensjoni orali kkostitwita fuq it-tikketta tal-flixxun (id-data ta' skadenza tas-sospensjoni orali kkostitwita hija 60 jum mid-data tal-kostituzzjoni).

**Pass 5:** Agħti l-flixxun bil-PIBA mdaħhal, il-fuljett ta' tagħrif, u s-siringa tad-dożaġġ orali fil-kartuna oriġinali lill-pazjent jew lill-persuna li tindokra. Fakkar lill-pazjent jew lill-persuna li tindokra biex thawwad il-flixxun sew qabel kull użu.