

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Imatinib Accord 100 mg pilloli miksija b'rita
Imatinib Accord 400 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg ta' imatinib (b'hala mesilate).
Kull pillola miksija b'rita fiha 400 mg ta' imatinib (b'hala mesilate).

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Imatinib Accord 100 mg pilloli miksija b'rita:

Pilloli oranġjo fil-kannella, tondi, bikonvessi, miksija b'rita, imnaqqxa b'‘IM’ fuq naħa waħda u b'‘T1’ fuq kull naħa tas-sinjal minn fejn il-pillola tinqasam u lixxa fuq in-naħa l-oħra.

Imatinib Accord 400 mg pilloli miksija b'rita:

Pilloli kannella fl-oranġjo, tondi, bikonvessi, miksija b'rita, imnaqqxa b'‘IM’ fuq naħa waħda u ‘T2’ fuq kull naħa tas-sinjal min fejn il-pillola tinqasam u lixxa fuq in-naħa l-oħra.

Is-sinjal imnaqqax mhuwiex intiż għall-qsim tal-pillola.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Imatinib Accord huwa indikat għall-kura ta’

- pazjenti adulti u pedjatriċi li jkunu għadhom kif ġew dijanjostikati b'lewkimja majelojd kronika (CML) li huma positivi (Ph+) għall-kromosoma ta' Filadelfja (bcr-abl) u li ma jkunux jistgħu jirċievu trapjant tal-mudullun b'hala l-kura preferita.
- pazjenti adulti u pedjatriċi b'Ph+ CML fil-fażi kronika wara li tkun falliet it-terapija ta' alfa-interferon jew inkella meta l-marda tkun dahlet f'Fażi aċċelerata ħafna jew jekk ikun hemm *blast crisis*.
- pazjenti adulti li jkunu għadhom kif ġew dijanjostikati positivi għall-lewkimja limfoblastika akuta b'kromosoma ta' Filadelfja (Ph+ ALL) integrata b'kimoterapija.
- pazjenti adulti li rkadew jew li jkollhom Ph+ ALL rifrattorja b'hala monoterapija.
- pazjenti adulti u pedjatriċi b'mard majelopisplatiku/majeloproliferattiv (MDS/MPD) assoċjat ma' tibdil fil-gene tar-riċettur tal-fattur ta' tkabbir li jkun ġej minn plejtlets (PDGFR).
- pazjenti li jkollhom sindrome iperezinofilika avvanzata (HES) u/jew lewkimja kronika eżinofolika (CEL) b'tibdil FIP1L1- PDGFR α .
- pazjenti adulti b'dermatofibrosarkoma protuberans (DFSP) li ma tkunx tista' titneħħa b'operazzjoni u pazjenti adulti b'DFSP li tkun reġghet harġet u/jew li tkun metastatika li ma jkunux jistgħu jiġu operati.

L-effett ta' imatinib fuq ir-riżultat ta' trapjant tal-mudullun ma ġiex determinat.

F'pazjenti adulti u pedjatriċi, l-effikaċja ta' imatinib titkejjel skond ir-rati globali ta' rispons ematoloġiku u ċitogenetiku, kif ukoll skont kemm ikun hemm pazjenti li jibqgħu ħajjin li jkomplu mingħajr mal-marda tas-CML tavvanza, skont ir-rati globali ta' rispons ematoloġiku u ċitogenetiku

f^{Ph+} ALL, MDS/MPD, fuq rati ta' rispons ematologiku f^{HES/CEL} u skont kemm ikun jidher, b' mod oġġettiv, li hemm reazzjoni tajba f'każ li l-kura tkun qed tingħata għall DFSP li ma jkunux jistgħu jitnehhew b'operazzjoni u/jew huma metastatiċi. L-esperjenza bl-użu ta' imatinib f'pazjenti b'MDS/MPD assoċjat mal-arranġamenti mill-ġdid tal-gene PDGFR hija ferm limitata (ara sezzjoni 5.1). Hlief għal CML fil-fażi l-kronika li kienet għadha kif ġiet dijanjostikata, ma hemm l-ebda studju kontrollat li juri li hemm xi vantaġġ kliniku jew li tiżdied is-sopravivenza f' dan il-mard.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tibda tingħata minn tabib li għandu esperjenza fil-kura ta' pazjenti b' mard ematologiku malinn u sarkomi malinni, kif jixraq.

Požoloġija fil-każ ta' pazjenti adulti b'CML

Id-dożaġġ rakkomandat ta' Imatinib Accord huwa ta' 400 mg/jum għal pazjenti adulti li jkollhom CML fil-fażi kronika. CML fil-fażi kronika hi definita meta jiġu ssodisfati l-kriterji kollha li ġejjin: blasts < 15 % fid-demmm u fil-mudullun, bażofils fid-demmm fil-periferiji < 20 %, plejetelets > 100 x 10⁹/l.

Id-dożaġġ rakkomandat ta' Imatinib Accord huwa ta' 600 mg/jum għal pazjenti adulti fil-fażi aċċellerata. Il-fażi aċċellerata hi definita mill-preżenza ta' kwalunkwe wiehed milli ġej: blasts ≥15 % iżda < 30 % fid-demmm jew fil-mudullun, blasts flimkien ma' promajeloċiti ≥30 % fid-demmm jew fil-mudullun (sakemm ikun hemm < 30% blasts), bażofils fid-demmm fil-periferiji ≥20 %, plejetelets < 100 x 10⁹/l mhux relatati mat-terapija.

Id-doża rakkomandata ta' Imatinib f'pazjenti adulti li jkunu f'*blast crisis* hija ta' 600 mg/jum. Jitqies li jkun hemm *blast crisis* meta l-għadd ta' blasts fid-demmm jew fil-mudullun jew barra l-mudullun esklużi l-fwied u l-milsa jkun ta' ≥ 30%.

Kemm iddum il-kura: Fi studji kliniċi l-kura b'imatinib damet għaddejja sakemm damet tavvanza l-marda. L-effett li jkun hemm meta wiehed iwaqqaf il-kura wara li jkun kiseb rispons ċitogenetika komplet għadu ma ġiex investigat.

Żieda fid-doži minn 400 mg għal 600 mg jew 800 mg f'pazjenti li jkollhom marda fil-fażi kronika, jew minn 600 mg għall-massimu ta' 800 mg (li jingħataw f'doži ta' 400 mg, darbtejn kuljum) f'pazjenti li jkollhom fażi aċċellerata jew *blast crisis* għandha mnejn tiġi kkunsidrata fl-assenza ta' effetti avversi severi minhabba fil-medicina u fl-assenza ta' newtropolinja jew tromboċitopenja severi li ma jkunux relatati ma' lewkimja, f'dawn iċ-ċirkustanzi: meta jkun hemm avvanz tal-marda (ikun f'liema żmien ikun); meta ma jkunx hemm rispons ematologiku sodisfaċenti wara mill-inqas 3 xhur ta' kura; meta ma jkunx hemm rispons ċitogenetiku wara mill-inqas 12-il xahar ta' kura, jew meta jkun hemm telf ta' rispons ematologiku u/jew ċitogenetiku li jkun(u) inkiseb(bu) qabel. Wara li tkun żdiedet xi doża, l-pazjenti għandhom jiġu monitorjati bir-reqqa, minhabba f'riskju akbar ta' effetti avversi b'doži oġhla.

Požoloġija għal-CML fit-tfal

Id-doži fit-tfal għandhom ikunu bbażati fuq l-erja tas-superfioċje tal-ġisem (mg/m²). Doża ta' 340 mg/m² kuljum hija rakkomandata fi tfal li jkollhom CML f'fażi kronika u CML fil-fażi l-avvanzata (sabiex ma tinqabizx id-doża totali ta' 800 mg). Il-kura tista' tingħata b'haala doża darba kuljum jew inkella id-doża ta' kuljum tista' tinqasam f'darbtejn – waħda filgħodu u waħda filgħaxija. Ir-rakkomandazzjoni tad-doża bhalissa hija bażata fuq numru zġħir ta' pazjenti pedjatriċi (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2). M'hemmx esperjenza bil-kura ta' tfal taħt is-sentejn.

Żidiet fid-doži minn 340 mg/m² kuljum għal 570 mg/m² kuljum (sabiex ma tinqabizx id-doża totali ta' 800 mg) tista' titqies fi tfal jekk ma jkollhomx effetti avversi severi u newtropolinja jew tromboċitopenja severi li ma jkunux relatati ma' lewkimja taħt dawn iċ-ċirkostanzi: avvanz tal-marda (ikun f'liema żmien ikun) meta ma jkunx hemm rispons ematologiku sodisfaċenti wara mill-inqas 3 xhur ta' kura; meta ma jkunx hemm rispons ċitogenetiku wara mill-inqas 12-il xahar ta' kura, jew meta jkun hemm telf ta' rispons ematologiku u/jew ċitogenetiku li jkun(u) inkiseb(bu) qabel. Wara li

tkun żdiedet xi doża, l-pazjenti għandhom jiġu monitorjati bir-reqqa, minhabba f'riskju akbar ta' effetti avversi b'doži oghla.

Požoloġija għall-Ph+ ALL f'pazjenti adulti

Id-doża rakkomandata ta' Imatinib hija ta' 600 mg/jum għal pazjenti adulti b'Ph+ ALL. Esperti ematoloġiċi fl-imaniġġjar ta' din il-marda għandhom jieħdu hsieb is-supervizjoni tat-terapija tul il-fażijiet kollha tal-kura.

Kemm iddum il-kura: Fuq il-baži tat-tagħrif li hemm, intwera li imatinib huwa effettiv u sigur meta jingħata b'600 mg/jum flimkien ma kimoterapija fil-fażi ta' induzzjoni, il-fażijiet tal-kimoterapija konsolidati u ta' manteniment (ara sezzjoni 5.1) għal pazjenti adulti b'Ph+ ALL li jkun għadu kif ġie dijanjostikat. Iż-żmien kemm iddum il-kura b'imatinib jista' jvarja skont il-programm ta' kura li jintgħażel, iżda ġeneralment, aktar ma kienu twal l-esponimenti għal imatinib, ir-riżultati kienu aħjar.

Għal pazjenti adulti b'Ph+ ALL li jkun reġa' hareġ jew li jkun refrattorju b'monoterapija ta' Imatinib ta' 600 mg/jum huwa sigur, effettiv u jista' jingħata sakemm ikun hemm avvanz tal-marda.

Požoloġija għall-Ph+ ALL fi tfal

Id-doża għat-tfal għandha tissejjes fuq l-erja tas-superfċje tal-ġisem (mg/m^2). Hija rakkomandata doża ta' $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ għal tfal b'Ph+ ALL (m'għandhiex taqbeż id-doża shiha ta' 600 mg).

Požoloġija għal MDS/MPD

Id-doża ta' Imatinib Accord rakkomandata għal pazjenti adulti b'MDS/MPD hija 400 mg/jum.

Kemm iddum il-kura: Fl-unika prova klinika li saret s'issa, il-kura b'imatinib tkomplet sakemm kien hemm avvanz tal-marda (ara sezzjoni 5.1). Meta saret l-analiżi, il-kura damet medja ta' 47 xahar (24 jum – 60 xahar).

Požoloġija għal HES/CEL

Id-doża ta' Imatinib Accord rakkomandata għal pazjenti adulti b'HES/CEL hija 100 mg/jum.

Żieda tad-doża minn 100 mg għal 400 mg tista' tkun ikkonsiderata jekk ma jkunx hemm reazzjonijiet avversi tal-medicina jekk l-istimi juru li m'hemm biżżejjed rispons għat-terapija.

Il-kura għandha titkompla sakemm il-pazjent jibqa' jibbenefika.

Požoloġija għal DFSP

Id-doża ta' Imatinib rakkomandata għal pazjenti adulti b'DFSP hija ta' 800 mg/jum.

Tibdil tad-doża minhabba effetti avversi

Effetti avversi mhux ematoloġiċi

Jekk ikun hemm xi reazzjoni mhux mixtieqa, mhux ematoloġika, qawwija minhabba l-użu ta' imatinib, il-kura għandha titwaqqaf sakemm dan l-effett jgħaddi. Wara, il-kura tista' terġa tinbeda kif jixraq, dejjem skont kemm kien qawwi fil-bidu l-effett mhux mixtieq.

Jekk ikun hemm zieda fil-livelli ta' bilirubin għal $> 3 \times$ l-ogħla limitu istituzzjonali tan-normal (*institutional upper limit of normal: IULN*) jew tat-transaminases tal-fwied għal $> 5 \times$ l-IULN, imatinib m'għandux jingħata sakemm il-livell tal-bilirubin jinżel lura għal $< 1.5 \times$ l-IULN u dak tat-transaminase għal $< 2.5 \times$ l-IULN. Meta l-livelli jinżlu, imatinib jista' imbagħad jitkompla b'doża ta' kuljum imnaqqsa. Fil-kbar id-doża għandha titnaqqas minn 400 mg għal 300 mg jew inkella minn 600 mg għal 400 mg, jew minn 800 mg għal 600 mg, u fit-tfal minn 340 mg għal 260 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{jum}$.

Effetti ematologici avversi

Huwa rakkomandat li d-doża titnaqqas jew inkella l-kura tieqaf għal xi żmien f'każ li jkun hemm newtropsenja jew tromboċitopenja severi u dan għandu jsir kif indikat fit-tabella li jmiss.

Tibdil fid-doża meta jkun hemm newtropsenja u tromboċitopenja:

HES/CEL (doża tal-bidu 100 mg)	ANC < 1.0 x 10 ⁹ /l u/jew plejtlets < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Waqqaf Imatinib Accord sakemm l-ANC ≥ 1.5 x 10⁹/l u l-plejtlets ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Erga' ibda Imatinib Accord bid-doża ta' qabel (jigifieri qabel ir-reazzjoni avversa severa).
CML fil-faży kronika, MDS/MPD (doża tal-bidu 400 mg) HES/CEL (b'doża ta' 400 mg)	ANC < 1.0 x 10 ⁹ /l u/jew plejtlets < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Waqqaf Imatinib Accord sakemm l-ANC ≥ 1.5 x 10⁹/l u l-plejtlets ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Erga' ibda l-kura b'Imatinib Accord bid-doża ta' qabel (jigifieri qabel ir-reazzjoni avversa severa). 3. Fil-każ li l-ANC jerga' < 1.0 x 10⁹/l u/jew il-plejtlets < 50 x 10⁹/l, erga' irrepeti Nru. 1 u erga' ibda Imatinib Accord b'doża mnaqqsa ta' 300 mg.
CML fil-faży kronika pedjatrika (doża tal-bidu 340 mg/m ²)	ANC < 1.0 x 10 ⁹ /l u/jew plejtlets < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Waqqaf Imatinib Accord sakemm l-ANC ≥ 1.5 x 10⁹/l u l-plejtlets ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Erga' ibda l-kura b'Imatinib Accord bid-doża ta' qabel (jigifieri qabel ir-reazzjoni avversa severa). 3. Fil-każ li l-ANC jerga' < 1.0 x 10⁹/l u/jew il-plejtlets < 50 x 10⁹/l, erga' irrepeti Nru. 1 u erga' ibda Imatinib Accord b'doża mnaqqsa ta' 260 mg/m².
CML fil-faży aċċellerata u blast crisis u Ph+ ALL (doża tal-bidu 600 mg)	^a ANC < 0.5 x 10 ⁹ /l u/jew plejtlets < 10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ara jekk iċ-ċitopenja hiex relatata mal-lewkimja (permezz ta' aspirat mill-mudullun jew bijospija). 2. Jekk iċ-ċitopenja ma tkunx relatata mal-lewkimja, naqqas id-doża ta' Imatinib Accord għal 400 mg. 3. Jekk iċ-ċitopenja tippersisti għal ġimghatejn, erga' naqqas għal 300 mg. 4. Jekk iċ-ċitopenja tippersisti għal 4 ġimghat u għada mhix relatata mal-lewkimja, waqqaf Imatinib Accord sakemm ANC ≥ 1 x 10⁹/l u l-plejtlets ≥ 20 x 10⁹/l, imbagħad erga' ibda l-kura b'300 mg.
CML fil-faży aċċellerata pedjatrika u blast crisis (doża tal-bidu 340 mg/m ²)	^a ANC < 0.5 x 10 ⁹ /l u/jew plejtlets < 10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ara jekk iċ-ċitopenja hiex relatata mal-lewkimja (permezz ta' aspirat mill-mudullun jew bijospija). 2. Jekk iċ-ċitopenja ma tkunx relatata mal-lewkimja, naqqas id-doża ta' Imatinib Accord għal 260 mg/m². 3. Jekk iċ-ċitopenja tippersisti għal ġimghatejn, erga' naqqas għal 200 mg/m². 4. Jekk iċ-ċitopenja tippersisti għal

		4 ġimghat u għada mhix relatata mal-lewkimja, waqqaf Imatinib Accord sakemm ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ u l-plejtlets $\geq 20 \times 10^9/l$, imbagħad erga' ibda l-kura b'200 mg/m ² .
DFSP (doża ta' 800 mg)	ANC $< 1.0 \times 10^9/l$ u/jew plejtelets $< 50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Waqqaf Imatinib Accord sakemm l-ANC $\geq 1.5 \times 10^9/l$ u l-plejtlets $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Erga' ibda l-kura b'Imatinib Accord b'600 mg. 3. Fil-każ li l-ANC jerga' $< 1.0 \times 10^9/l$ u/jew il-plejtlets $< 50 \times 10^9/l$, erga' irrepeti Nru. 1 u erga' ibda Imatinib Accord b'doża mnaqqa ta' 400 mg.
ANC = għadd assolut tan-newtrofils ^a li sseħħ wara mill-anqas xahar mill-bidu tal-kura		

Popolazzjonijiet speċjali

Insuffiċjenza epatika: Imatinib jiġi metabolizzat l-aktar mill-fwied. Pazjenti li jkollhom il-fwied ma jaħdimx normali b'mod ħafif, moderat jew sever għandhom jingħataw l-anqas doża rakkomandata ta' 400 mg kuljum. Id-doża tista' titnaqqas jekk il-pazjent ma jkunx jiflaħ għaliha (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8 u 5.2).

Klassifika ta' fwied li ma jkunx jaħdem normali:

Fwied ma jaħdimx normali	Testijiet tal-funzjoni tal-fwied
Ħafif	Bilirubin totali: ≤ 1.5 ULN AST: $>ULN$ (jista' jkun normali jew $<ULN$ il-bilirubin totali jkun $>ULN$)
Moderat	Bilirubin totali: $>1.5-3.0$ ULN AST: li jkun
Sever	Bilirubin totali: $>3-10$ ULN AST: li jkun

ULN = il-limitu ta' fuq in-normal tal-instituzzjoni

AST = aspartate aminotransferase

Insuffiċjenza renali: Pazjenti bi kliwi li ma jkunux qed jaħdmu normali jew li huma fuq dijalisi għandhom jingħataw l-anqas doża tal-bidu rakkomandata ta' 400 mg kuljum. Madankollu, f'dawn il-pazjenti hija rakkomandata l-kawtela. Id-doża tista' titnaqqas jekk ma jkunux jifilhu għaliha. Jekk jifilhu għaliha, id-doża tista' tiżdied jekk ikun hemm nuqqas ta' effikaċja (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Persuni aktar anzjani: Il-farmakokinetiċi ta' imatinib ma ġewx studjati b'mod speċifiku f'persuni aktar anzjani. Fi provi kliniċi li fihom aktar minn 20% tal-pazjenti kellhom 65 sena jew aktar, ma deherx li kien hemm xi differenzi farmakokinetiċi sinifikanti li għandhom x'jaqsmu mal-età, f'pazjenti adulti. M'hemmx bżonn ta' rakkomandazzjonijiet speċifiċi fuq id-doża f'persuni aktar anzjani.

Użu pedjatriku: M'hemmx esperjenza dwar l-użu fit-tfal b'CML taħt is-sentejn u b'Ph+ ALL taħt is-sena (ara sezzjoni 5.1). Hemm esperjenza limitata bl-użu fit-tfal b'MDS/MPD, DFSP u HES/CEL.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' imatinib fit-tfal b'MDS/MPD, DFSP u HES/CEL li għandhom inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati waqt provi kliniċi. Dejta ppubblikata disponibbli bħalissa hi mogħtija fil-qosor f'sezzjoni 5.1 imma l-ebda rakkomandazzjoni dwar il-pożoloġija ma tista' tingħata.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Id-doża preskritta għandha tinghata mill-halq ma' ikla u tazza ilma kbira biex jitnaqqas ir-riskju ta' irritazzjonijiet gastro-intestinali. Doži ta' 400 mg jew 600 mg għandhom jinghataw darba kuljum, filwaqt li doża ta' kuljum ta' 800 mg għandha tinghata bhala 400 mg darbtejn kuljum, filgħodu u filgħaxija.

Għal pazjenti li ma jistgħux jibilgħu l-pilloli miksija b'rita, il-pilloli jistgħu jitfarrku u jigu mizjuda f'tazza ilma minerali jew meraq tat-tuffieħ. L-għadd ta' pilloli meħtieġ għandu jitpoġġa fil-volum xieraq ta' xorb (madwar 50 ml għal pillola ta' 100 mg, u 200 ml għal pillola ta' 400 mg) u mħawwda b'kuċċarina. Is-sospensjoni għandha tinghata immedjatement wara dizintegrazzjoni shiha tal-pillola(i).

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

Meta imatinib jinghata fl-istess hin ma' medikazzjonijiet oħrajn, jista' jkun hemm potenzjal għal interazzjonijiet tal-medicina. Wiehed għandu joqghod attent meta imatinib jittiehed ma' inibituri tal-protease, sustanzi kontra l-moffa azole, ċerti makrolidi (ara sezzjoni 4.5), sottostrati ta' CYP3A4 b'tieqa terapewtika dejqa (eż. cyclosporine, pimozone, tacrolimus, sirolimus, ergotamine, diergotamine, fentanyl, alfentanil, terfenadine, bortezomib, docetaxel, quinidine) jew warfarin jew derivattivi oħrajn ta' coumarin (ara sezzjoni 4.5).

L-użu fl-istess żmien, ta' imatinib ma' prodotti mediċinali li jinduċu is-CYP3A4 (eż., dexamethasone, phenytoin, carbamazepine, rifampicin, phenobarbital, jew *Hypericum perforatum*, magħruf ukoll bhala *St. John's Wort*) jista' jwassal biex inaqqas l-ammont ta' imatinib effettiv fiċ-ċirkolazzjoni, u b'hekk iżid r-riskju li l-kura fil-fatt ma taħdimx. Għaldaqstant, l-użu fl-istess hin, ta' sustanzi li jinduċu bil-qawwa lis-CYP3A4, ma' imatinib, għandu jigi evitat (ara sezzjoni 4.5).

Ipotirojdiżmu

Każijiet kliniċi ta' ipertajrojdiżmu kienu rapurtati f'pazjenti li tneħħitilhom it-tajrojd li jkunu qed jirċievu terapija b'levothyroxine waqt il-kura b'imatinib (ara sezzjoni 4.5). Il-livelli tal-ormon li jstimula t-tirojde (TSH) għandhom ikunu monitorati bir-reqqa f'dawn il-pazjenti.

Epatotossicità

Il-metabolizmu ta' imatinib issir l-aktar permezz tal-fwied, u 13% biss tal-eskrezzjoni hija minn ġol-kliwi. F'pazjenti li jkollhom il-fwied ma jaħdimx normali (hafif, moderat jew sever), għadd tad-demem periferiku u enzimi tal-fwied għandhom ikunu monitorati bir-reqqa (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8, u 5.2). Għandu jinghad li pazjenti b'GIST jista' jkollhom metastazi epatika li tista' twassal għal indeboliment tal-fwied.

Każijiet ta' hsara fil-fwied, inkluż insuffiċjenza tal-fwied u nekrozi epatika, deheru b'imatinib. Meta imatinib jinghata flimkien ma' doži għoljin ta' reġimens ta' kimoterapija, instabet zieda fir-reazzjonijiet epatiċi serji. Il-funzjoni epatika għandha tiġi monitorata bir-reqqa meta imatinib jinghata flimkien ma' reġimens ta' kimoterapija li jkunu magħruffin li jistgħu jkunu marbuta ma' funzjoni mhux normali tal-fwied (ara sezzjoni 4.5 u 4.8).

Retenzjoni ta' fluwidi

Każijiet ta' retenzjoni severa ta' fluwidi (effużjoni mill-plewra, edima, edima tal-pulmun, axxite, edima superficjali) kienu rapurtati f'madwar 2.5% tal-pazjenti b'CML li jkunu għadhom kif ġew dijanjostikati li jkunu qed jieħdu imatinib. Għalhekk, huwa rakkomandat hafna li l-pazjenti jintiznu b'mod regolari. Zieda fil-piż mhux mistennija għandha tkun investigata bir-reqqa u jekk ikun hemm bżonn għandhom jinghataw għajnunna ta' support u jittieħdu miżuri terapewtiċi. Fi provi kliniċi, kien hemm zieda ta' dawn il-każijiet f'persuni aktar anzjani u dawk li kienu sofrew minn mard tal-qalb. Għaldaqstant, għandu jkun hemm kawtela f'pazjenti li qalbhom ma taħdimx normali.

Pazjenti b'mard tal-qalb

Pazjenti b'mard tal-qalb, li għandhom fatturi ta' riskju għall-insuffiċjenza tal-qalb jew storja ta' insuffiċjenza renali għandhom ikunu monitorati bir-reqqa, u jekk ikun hemm xi pazjenti b'sinjali jew sintomi ta' insuffiċjenza tal-qalb jew insuffiċjenza renali għandhom jiġu eżaminati u kkurati.

F'pazjenti b'sindrome ipereżinofilika (HES) b'infiltrazzjoni okkulta ta' ċelloli HES fi ħdan il-mijokardijum, każijiet iżolati ta' xokk kardjoġeniku/ disfunzjoni tal-ventrikolu tax-xellug ġew assoċjati ma' degranulazzjoni ta' ċelloli HES hekk kif pazjenti bdew terapija b'imatinib. Il-kondizzjoni kienet rappurtata bħala riversibbli meta ingħataw steroidi b'mod sistemiku, miżuri ta' support ċirkolatorju, u interruzzjoni ta' Imatinib Accord b'mod temporanju. Peress li effetti avversi kardijaċi kienu rappurtati b'frekwenza mhux komuni b'imatinib, stima bir-reqqa tal-benefiċċju/riskju tat-terapija b'imatinib għandha titqies fil-popolazzjoni HES/CEL qabel ma tibda l-kura.

Mard majelodisplastiku/majeloproliferattiv b'tibdil fil-gene PDGFR jistgħu jkunu assoċjati ma' livelli għoljin ta' eżinofils. Stima minn speċjalista kardjologu, ekokardjogramma u kejl tat-troponin fis-serum għandhom għaldaqstant ikunu konsidrati f'pazjenti b'HES/CEL, u f'pazjenti b'MDS/MPD assoċjati ma' livelli għolja ta' eżinofils qabel ma' jingħata imatinib. Jekk xi wieħed minnhom ikun abnormali, segwi flimkien ma' speċjalista kardjologu u l-użu profilattiku ta' steroidi sistemici (1-2 mg/kg) għal ġimgħa jew ġimgħatejn flimkien ma' imatinib għandu jkun konsidrat meta tinbeda t-terapija.

Emorraġija gastrointestinali

Fl-istudju f'pazjenti b' GIST li ma jistax jitneħħa b'operazzjoni u/jew li huwa metastatiku, emorraġiji gastrointestinali u fit-tumur kienu rappurtati (ara sezzjoni 4.8). Mit-tagħrif disponibbli, ma ġewx identifikati fatturi li jzidu r-riskju (eż daqs tat-tumur, post fejn ikun it-tumur, mard tal-koagulazzjoni) li jzidu r-riskju taż-żewġ tipi ta' emorraġiji f'pazjenti li jsofru minn GIST. Peress li zieda fil-vaskularità u tendenza ta' fsada hija parti naturali mill-proċess kliniku ta' GIST, prattiċi standard u proċeduri ta' monitoraġġ u maniġġjar ta' fsada fil-pazjenti kollha għandhom jintużaw.

Barra dan, fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq f'pazjenti b'CML, ALL u mard ieħor, kienet irrappurtata ektazja vaskulari tal-antrum tal-istonku (GAVE - *gastric antral vascular ectasia*), kawża rari ta' emorraġija gastro-intestinali (ara sezzjoni 4.8). Meta meħtieġ, jista' jiġi kkunsidrat twaqqif tal-kura b'Imatinib.

Sindrome tad-dizintegrazzjoni tat-tumur

Minhabba l-possibbiltà li jista' jkun hemm sindrome tad-dizintegrazzjoni tat-tumur (TLS), huwa rrakkomandat li ssir korrezzjoni tad-deidrazzjoni klinikament sinifikanti u li jkun hemm kura tal-livelli għoljin tal-aċidu uriku qabel ma jingħata imatinib (ara sezzjoni 4.8).

Riattivazzjoni tal-epatite B

Sehhet riattivazzjoni tal-epatite B f'pazjenti li huma portaturi kroniċi ta' dan il-virus wara li dawn il-pazjenti rċevew inibituri tat-tirozina kinażi BCR-ABL. Xi każijiet irrizultaw 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 bi Imatinib Accord. Lesperti 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 daww bil-marda attiva) u għal daww il-pazjenti li nstabu pożittivi għall-infezzjoni tal-HBV matul il-kura. Portatuti tal-HBV li jeħtieġu l-kura b'Imatinib Accord għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u għal sintomi tal-infezzjoni attiva tal-HBV waqt il-kura u għal diversi xhur wara li tintemm il-kura (ara sezzjoni 4.8).

Testijiet tal-laboratorju

Waqt il-kura b'imatinib, għandhom isiru testijiet tal-għadd ta' ċelluli kollha tad-dem, b'mod regolari. Il-kura b'imatinib ta' pazjenti b'CML ġieli kienet assoċjata ma' newtopenja u tromboċitopenja. Biss, dan it-tnaqqis fil-għadd ta' ċelluli x'aktarx li jkollu x'jaqsam mal-fażi tal-marda li tkun qed tiġi ttrattata u jidher ukoll li dawn kienu aktar frekwenti f'pazjenti fil-fażi l-imgħaġġla ta'

CML jew f' *blast crisis* meta mqabbla ma' pazjenti li kienu fil-fazi kronika ta' CML. Il-kura b'imatinib tista' titwaqqaf għal ftit jew id-doża tiġi mnaqqsa, hekk kif irakkomandat f' sezzjoni 4.2.

Il-funzjoni tal-fwied (transaminases, bilirubin, alkaline phosphatase) għandha tiġi immonitorjata b'mod regolari f'pazjenti li jkunu qed jirċievu imatinib.

F'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi, l-esponiment fil-plażma ta' imatinib jidher li jkunu oghla minn dak f'pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali, probabbli minħabba livell għoli fil-plażma ta' alpha-acid glycoprotein (AGP), proteina li tintrabat ma' imatinib, f'dawn il-pazjenti. Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi għandhom jingħataw l-aktar doża baxxa fil-bidu. Pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi għandhom ikunu kurati b'attenzjoni. Id-doża tista' titnaqqas jekk ma jkunux jifilhu għaliha (ara sezzjoni 4.2 u 5.2).

Kura fit-tul b'imatinib tista' tkun assoċjata ma' tnaqqis klinikament sinifikanti fil-funzjoni tal-kliewi. Għaldaqstant, il-funzjoni tal-kliewi għandha tiġi evalwata qabel il-bidu tat-terapija b'imatinib u għandha tiġi mmonitorjata mill-qrib matul it-terapija, b'attenzjoni partikolari għal dawk il-pazjenti li jesebixxu fatturi ta' riskju għal disfunzjoni renali. Jekk tiġi osservata disfunzjoni renali, għandha tiġi ordnata għestjoni u kura xierqa skont il-linji gwida ta' kura standard.

Popolazzjoni pedjatrika

Kienu rrapportati każijiet ta' dewmien fir-rata li biha ikunu qed jikbru tfal u preadoloxxenti mogħtija imatinib. Mhumiex magħrufa l-effetti fit-tul fuq ir-rata li biha jkunu qed jikbru t-tfal meta jingħataw trattament b'imatinib għal tul ta' żmien. Għaldaqstant, huwa rrakkomandat li wiehed josserva mill-qrib ir-rata li biha jkunu qed jikbru t-tfal meta jingħataw trattament b'imatinib (ara sezzjoni 4.8).

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

Sustanzi attivi li jistgħu jgħollu l-konċentrazzjonijiet ta' imatinib fil-plażma:

Dawk is-sustanzi li jinibixxu l-attività CYP3A4 tal-isoenzima ċitokromju P450 (eż. inibituri tal-protease bħal indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; sustanzi kontra l-moffa azole inkluż ketoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole; ċerti makrolidi bħal erythromycin, clarithromycin u telithromycin) jistgħu jnaqqsu l-metaboliżmu u b'hekk iżidu il-konċentrazzjonijiet ta' imatinib. Kien hemm zieda sinifikanti fl-ammont ta' imatinib esponut ($is-C_{max}$ intermedju u $L-AUC$ għal imatinib għolew b'26% u 40% rispettivament) f'persuni f'saħħithom, meta imatinib ingħata flimkien ma' doża waħda ta' ketoconazole (sustanza li tinibixxi s-CYP3A4). Għandha tintuża kawtela meta imatinib jingħata flimkien ma' sustanzi li jinibixxu lill-familja tas- CYP3A4.

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

Dawk is-sustanzi li jstimolaw l-attività tas-CYP3A4 (eż. dexamethasone, phenytoin, carbamazepine, rifampicin, phenobarbital, fosphenytoin, primidone u *Hypericum perforatum*, ukoll magħruf bħala St. John's Wort) jistgħu jnaqqsu b'mod sinifikanti l-esponiment ta' imatinib, u b'hekk jistgħu jżidu r-riskju li l-kura ma taħdimx. Meta ngħata trattament minn qabel b'numru ta' doži ta' rifampicin 600 mg li mbagħad kien segwit b'doża waħda ta' imatinib 400 mg, dan irriżulta fi tnaqqis fis- C_{max} u fl- $AUC_{(0-\infty)}$ b'mill-inqas 54% u 74% tal-valuri rispettivi għal meta ma ngħatax rifampicin. Riżultati simili deheru f'pazjenti b'glijomas malinni ikkurati b'imatinib waqt li kienu qed jieħdu mediċini kontra l-epilessija li jinduċu l-enzimi (EIAEDs) bħal carbamazepine, oxcarbazepine u phenytoin. $L-AUC$ fil-plażma għal imatinib naqset b'73% meta mqabbla ma pazjenti li ma kienux qed jieħdu EIAED's. L-użu fl-istess hin ta' rifampicin, jew xi sustanzi oħrajn li b'saħħa jstimolaw is-CYP3A4, ma' imatinib għandu jiġi evitat.

Sustanzi attivi li jistgħu jkollhom il-konċentrazzjoni tagħhom fil-plażma mibdula minħabba f'imatinib
Imatinib iżid is- C_{max} intermedju u l- AUC ta' simvastatin (sustanza li fuqha jaħdem is-CYP3A4) b' 2- u bi 3.5-il darba, rispettivament, u dan jindika li imatinib jinibixxi is-CYP3A4. Għalhekk, huwa rakkomandat li tintuża kawtela meta imatinib jingħata flimkien ma' sustanzi li fuqhom jaġixxi is-CYP3A4 u li għandhom medda terapewtika li hi zgħira (eż., cyclosporin, pimozide, tacrolimus, sirolimus, ergotamine, diergotamine, fentanyl, alfentanil, terfenadine, bortezomib, docetaxel u

quinidine). Imatinib jista' jzid il-koncentrazzjoni fil-plażma ta' mediċini oħrajn li jiġu metabolizzati permezz tas-CYP3A4 (eż., triazolo-benzodiazepines, sustanzi bħal dihydropyridine li jimblokkaw il-kanali li minnhom jgħaddi l-kalċju għal goċ-ċelluli, xi tipi ta' sustanzi li jinibixxu lill-HMG-CoA reductase, jiġifieri l-istatins, eċċ.).

Minhabba zieda fir-riskji magħrufa ta' fsada flimkien mal-użu ta' imatinib (eż. emorraġġja), pazjenti li jkollhom bżonn ta' mediċini li jaħdmu kontra s-sistema tal-koagulazzjoni għandhom jirċievu heparin jew fil-forma standard jew bħala heparin li jkollha piż molekulari baxx, minflok derivattivi ta' coumarin bħal warfarin.

F'testijiet *in vitro* imatinib inibixxa l-attività tas-CYP2D6, isoenzima taċ-ċitokromju P450, f'koncentrazzjonijiet simili għal dawk li jaffettwaw l-attività tas-CYP3A4. Imatinib 400 mg darbtejn kuljum kellu effett li inibixxa il-metaboliżmu ta' metoprolol medjat b' CYP2D6, b' zieda tas-C_{max} u l-AUC ta' metoprolol b' madwar 23% (90%CI [1.16-1.30]). Tibdil fid-doża ma jidhrux li huma neċessarji meta imatinib jingħata flimkien ma' sottostrati ta' CYP2D6, madankollu hija konsiljata l-attenzjoni għal sottostrati ta' CYP2D6 b' medda terapewtika dejqa bħal metoprolol. F'pazjenti kkurati b' metoprolol il-monitoraġġ kliniku għandu jkun meqjus.

In-vitro, imatinib jinibixxi paracetamol O-glucuronidation b' valur Ki ta' 58.5 mikromol/l. Din l-inibizzjoni ma ġietx osservata *in vivo* wara l-ġħoti ta' imatinib 400 mg u paracetamol 1000 mg. Dożi oghla ta' imatinib u paracetamol ma ġewx studjati.

Għaldaqstant għandha tintuża kawtela meta jkun qed jintużaw dożi għoljin ta' imatinib u paracetamol flimkien.

F'pazjenti li jkun tnehhewlhom it-tirojdi li jkun qed jirċievu levothyroxine, l-esponiment fil-plażma għal levothyroxine jista' jiżded meta imatinib jingħata fl-istess ħin (ara sezzjoni 4.4). Għaldaqstant, hija rakkomandata l-kawtela. Madankollu, il-mekkanizmu ta' kif jaħdem għadu mhux magħruf.

F'pazjenti b' Ph+ ALL, hemm esperjenza klinika tal-użu ta' imatinib ma' kimoterapija (ara sezzjoni 5.1), iżda interazzjonijiet bejn mediċini ta' imatinib ma' reġimens kimoterapewtiċi għadhom ma ġewx iċċarati. L-effetti avversi ta' imatinib, jiġifieri tossiċità fil-fwied, majelosuppressjoni jew oħrajn, jistgħu jiżdedu u kien rappurtat li l-użu fl-istess ħin mal-asparaginase jista' jkun assoċjat ma' zieda fit-tossiċità tal-fwied (ara sezzjoni 4.8). Għaldaqstant, l-użu ta' imatinib kombinat jehtieg kawtela speċjali.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċettiv effettiv waqt il-kura.

Tqala

Hemm tagħrif limitat dwar l-użu ta' imatinib waqt it-tqala. Kien hemm rapporti li saru wara li l-prodott tqieghed fis-suq dwar abborti spontanji u anomaliji kongenitali fi trabi minn nisa li hađu imatinib. Madankollu, studji f'animali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3) u mhux magħruf ir-riskju potenzjali fuq il-fetu. Imatinib m'għandux jingħata waqt it-tqala ħlief meta jkun hemm bżonn ċar. Jekk jintuża waqt it-tqala, il-pazjenta għandha tkun infurmata dwar ir-riskju li jista' jkun hemm għall-fetu.

Treddigh

Hemm tagħrif limitat dwar id-distribuzzjoni ta' imatinib fil-halib tas-sider. Studji f'żewġ nisa li kienu qed ireddgħu rrivelaw li kemm imatinib kif ukoll il-metabolit attiv tiegħu jistgħu jiġu ddistribwiti fil-halib tas-sider. Il-proporzjon fil-halib u l-plażma studjat f'pazjenta wahda kien iddeterminat li kien 0.5 għal imatinib u 0.9 għall-metabolit, li jissuġġerixxi distribuzzjoni oghla tal-metabolit fil-halib. Meta tikkunsidra l-koncentrazzjoni ikkombinata ta' imatinib u tal-metabolit u l-akbar ammonti ta' halib li t-trabi jieħdu kuljum, l-esponiment totali jkun mistenni li jkun baxx (~10% ta' doża terapewtika).

Madankollu, minhabba li l-effetti ta' esponiment tat-tarbija għal doża baxxa ta' imatinib mhumiex magħrufa, nisa li qed jiehdu imatinib m'għandhomx iredgħu.

Fertilità

Fi studji mhux kliniċi, il-fertilità f'firien irġiel u nisa ma kinitx affettwata (ara sezzjoni 5.3). Ma sarux studji fuq pazjenti mogħtija Imatinib Accord u l-effetti tiegħu fuq il-fertilità u l-gametoġenesi. Pazjenti imħassba dwar il-fertilità meta qed jingħataw kura b'Imatinib Accord għandhom jikkonsultaw mat-tabib tagħhom.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati li jista' jkollhom effetti oħra mhux mixtieqa, bħal sturdament, vista mċajpra jew nuqqas ta' rqaq waqt il-kura b' imatinib. Għaldaqstant, għandu jkun rakkomandat li dejjem tintuża l-kawtela waqt is-sewqan jew waqt xi thaddim ta' magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Pazjenti li jkollhom stadji avanzati ta' kancer malinn jista' jkollhom għadd ta' kundizzjonijiet mediċi li jagħmlu l-identifikazzjoni tal-kawża tal-effetti avversi diffiċli biex tkun stmata minhabba l-varjetà ta' sintomi relatati mal-marda, l-avvanz tagħha, u l-ġhotja fl-istess hin ta' numru kbir ta' prodotti mediċinali.

Fi provi kliniċi b'CML, it-twaqqif tal-mediċina minhabba reazzjonijiet avversi tal-mediċina kienu osservati f'2.4% tal-pazjenti li jkunu għadhom kif ġew dijanjostikati, 4% tal-pazjenti fil-fażi kronika avanzata wara li falliet terapija b'interferon, 4% tal-pazjenti fil-fażi aċċellerata wara li falliet terapija b'interferon u 5% tal-pazjenti bi blast crisis wara li falliet it-terapija b'interferon. F'GIST, l-istudju kellu jitwaqqaf minhabba reazzjonijiet avversi tal-mediċina f'4% tal-pazjenti.

L-effetti avversi kienu simili fl-indikazzjonijiet kollha, bl-eċċezzjoni ta' tnejn. Kien hemm aktar majelosuppressjoni f'pazjenti b'CML milli f'GIST, probabbli minhabba l-marda nnifisha. Fl-istudju f'pazjenti b' GIST li ma jistax jitneħħa b'operazzjoni u/jew li huwa metastatiku 7 (5%) tal-pazjenti hassew CTC grad 3/4 fsada GI (3 pazjenti), fsada fit-tumur (3 pazjenti) jew it-tnejn (pazjent 1). Il-post fejn kienu it-tumuri GI jista' jkun il-kawża tal-fsada (ara sezzjoni 4.4). GI u fsada tat-tumur jistgħu jkunu serji u kultant jwasslu għall-mewt. Fiż-żewġ każijiet, l-aktar effett avvers relatat mal-mediċina li kien rappurtat ($\geq 10\%$) kienu tqallih ħafif, rimettar, dijarrea, ugiġħ addominali, għejja, majalġja, bugħawwieġ u raxx. Edimi superficjali kienu sejbiet komuni fl-istudji kollha u kienu deskritti l-aktar mad-dawra tal-għajnejn jew fir-riglejn. Madankollu, dawn l-edemi rarament kienu severi u jistgħu jkunu maniġġjati b'dijuretiċi, miżuri ta' support oħrajn jew billi titnaqqas id-doża ta' imatinib.

Meta imatinib kien kombinat ma' dozi għolja ta' kimoterapija f'pazjenti b'Ph+ ALL, tossiċità mumentanja tal-fwied dehret bħala zieda fil-livelli ta' transaminases u bilirubin fid-dem. Meta wiehed iqis id-databaži limitata dwar is-sigurtà, l-episodji avversi rrappurtati sa issa fit-tfal huma konsistenti mal-profil magħruf tas-sigurtà f'pazjenti adulti b'Ph+ ALL. Id-databaži dwar is-sigurtà għat-tfal b'Ph+ALL hi limitata ħafna minkejja li ma kenux identifikati problemi godda dwar is-sigurtà.

Reazzjonijiet avversi varji bħall effużjoni fil-plewra, axxite, edima pulmonari u zieda mgħagħla tal-piż b'edima superficjali jew mingħajrha tista' tkun deskritta b' mod kollettiv bħala "retenzjoni ta' fluwidi". Dawn ir-reazzjonijiet normalment jistgħu jiġu maniġġjati billi jitwaqqaf imatinib b' mod temporanju u b' dijuretiċi u miżuri ta' kura xierqa oħrajn. Madankollu, dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jkunu serji jew ta' theddida għall-ħajja u ħafna pazjenti bi blast crisis mietu wara li sofrew minn għadd kumpless ta' kondizzjonijiet bħall effużjoni fil-plewra, insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, u insuffiċjenza tal-kliewi. Ma kienx hemm sejbiet ta' sigurtà speċjali fi provi kliniċi pedjatriċi.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi li ġew irrapportati aktar minn darba huma elenkati fil-tabella li ġejja, skont is-sistema jew l-organi li jaffettwaw u skont il-frekwenza tagħhom. Il-kategoriji tal-frekwenzi huma

definiti bl-użu ta' din il-konvenzjoni li jmiss: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari hafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skont il-frekwenza tagħhom bl-aktar frekwenti jitnizzlu l-ewwel.

Reazzjonijiet avversi u l-frekwenzi tagħhom huma rrapportati f'Tabella 1.

Tabella 1 Sommarju f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
<i>Mhux Komuni:</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nasofaringite, pulmonite ¹ , sinuzite, ċellulite, infezzjoni tan-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju, influwenza, infezzjoni tal-passaġġ tal-awrina, gastro-enterite, sepsi
<i>Rari:</i>	Infezzjoni tal-fungu
<i>Mhux magħruf:</i>	Riattivazzjoni tal-epatite B*
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	
<i>Rari:</i>	Sindrome tad-diżintegrazzjoni tat-tumur
<i>Mhux magħruf:</i>	Emorraġġja mit-tumur/nekrozi tat-tumur*
Disturbi fis-sistema immuni	
<i>Mhux magħruf:</i>	Xokk anafilattiku*
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
<i>Komuni hafna:</i>	Newtrogenja, tromboċitopenja, anemija
<i>Komuni:</i>	Panċitopenja, newtrogenja bid-deni
<i>Mhux komuni:</i>	Tromboċitemija, limfopenja, dipressjoni tal-mudullun, eżinofolja, limfadenopatija
<i>Rari:</i>	Anemija emolitika
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
<i>Komuni:</i>	Anoressija
<i>Mhux komuni:</i>	Ipokalimija, zieda fl-aptit, ipofosfatemija, nuqqas ta' aptit, deidrazzjoni, gotta, iperuricemija, iperkalċimija, iperglicimija, iponatrimija
<i>Rari:</i>	Iperkalimija, ipomagneżimja
Disturbi psikjatriċi	
<i>Komuni:</i>	Nuqqas ta' rqa
<i>Mhux komuni:</i>	Dipressjoni, tnaqqis fil-libido, ansjetà
<i>Rari:</i>	Stat konfużjonali
Disturbi fis-sistema nervuża	
<i>Komuni hafna:</i>	Ugigh ta' ras ²
<i>Komuni:</i>	Sturdament, paresteżija, tibdil tat-togħma, ipoesteżija
<i>Mhux komuni:</i>	Emigranja, nġhas, sinkope, newropatija periferali, tixkil fil-memorja, xjatika, sindrome tas-sieq irrekwieta, tregħid, emorraġġja ċerebrali
<i>Rari:</i>	Żieda fil-pressjoni ta' ġol kranju, konvulzjonijiet, nevrite ottika
<i>Mhux magħruf:</i>	Edima ċerebrali*
Disturbi fl-ġhajnejn	
<i>Komuni:</i>	Edema ta' habbet il-ġhajn, zieda fid-dmugh, emorraġġja tal-konguntiva, konguntivite, ġhajn tinħass xotta, vista mċajpra
<i>Mhux komuni:</i>	Irritazzjoni ta' l-ġhajnejn, ugigh fl-ġhajnejn, edema orbitali, emorraġġja fl-isklera, emorraġġja fir-retina, blefarite, edema makulari
<i>Rari:</i>	Katarretti, glawkoma, papilledema
<i>Mhux magħruf:</i>	Emorraġġja fil-vitriju*
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
<i>Mhux komuni:</i>	Vertigo, tisfir fil-widnejn, telf tas-smigh
Disturbi fil-qalb	
<i>Mhux komuni:</i>	Palpitazzjonijiet, takikardja, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb ³ , edema fil-

	pulmun
<i>Rari:</i>	Arritmija, fibrillazzjoni atrijali, attakk tal-qalb, infart mijokardijaku, angina pectoris, effużjoni perikardjali
<i>Mhux magħruf:</i>	Perikardite*, tamponade kardijaku*
Disturbi vaskulari⁴	
<i>Komuni:</i>	Fwawar, emorraġija
<i>Mhux komuni:</i>	Pressjoni għolja, ematoma, ematoma subdurali, kesha periferali, pressjoni baxxa, fenomenu ta' Raynaud
<i>Mhux magħruf:</i>	Trombozi/emboliżmu*
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	
<i>Komuni:</i>	Qtugh ta' nifs, epistassi, soghla
<i>Mhux komuni:</i>	Effużjoni fil-plewra ⁵ , uġiġħ fil-faringi u fil-laringi, faringite
<i>Rari:</i>	Uġiġħ fil-plewra, fibrozi fil-pulmun, pressjoni għolja fil-pulmun, emorraġija fil-pulmun
<i>Mhux magħruf:</i>	Insuffiċjenza respiratorja akuta ¹¹ *, marda tal-interstizju tal-pulmun*
Disturbi gastro-intestinali	
<i>Komuni ħafna:</i>	Dardir, dijarea, rimettar, dispepsja, uġiġħ fl-addome ⁶
<i>Komuni:</i>	Gass fl-istonku, nefha fl-addome, ittella' mill-istonku, stitikezza, ħalq xott, gastrite
<i>Mhux komuni:</i>	Stomatite, ulċeri fil-ħalq, emorraġija gastro-intestinali ⁷ , tifwieq, melena, esofaġite, axxite, ulċera fl-istonku, rimettar tad-demem, kejlite, disfagja, pankreatite
<i>Rari:</i>	Kolite, iljus, marda ta' l-infjammazzjoni ta' l-imsaren
<i>Mhux magħruf:</i>	Ileus/imblukkar tal-imsaren*, titqib gastro-intestinali*, divertikulite*, ektazja vaskulari tal-antrum tal-istonku (GAVE)*
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
<i>Komuni:</i>	Żieda fl-enzimi epatici
<i>Mhux komuni:</i>	Iperbilirubinemija, epatite, suffeġra
<i>Rari:</i>	Insuffiċjenza epatika ⁸ , nekrozi epatika
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
<i>Komuni ħafna:</i>	Edema mad-dawra ta' l-għajnejn, dermatite/ekzema/raxx
<i>Komuni:</i>	Ħakk, edema fil-wiċċ, ġilda xotta, ħmura, alopeċja, tghereq ħafna matul il-lejl, reazzjoni ta' fotosensittività
<i>Mhux komuni:</i>	Raxx bil-ponot, kontużjoni, zieda fl-għaraq, urtikarja, ekkimozi, tidbengel malajr, ipotrikozi, ipopigmentazzjoni tal-ġilda, dermatite esfoljattiva, onikoklaži, follikulite, tikkek ħomor fil-ġilda, psorajizi, purpura, iperpigmentazzjoni tal-ġilda, joħorġu l-imsiemer
<i>Rari:</i>	Dermatozi newtrofilika bid-deni akuta (sindrome ta' Sweet), telf ta' kulur fid-dwiefer, edima anġionewrotika, raxx bl-inafet, eritema multiforme, vaskulite lewkoklastika, sindrome ta' Stevens-Johnson, pustulozi ekzantematuża mifruxa akuta (AGEP)
<i>Mhux magħruf:</i>	Sindrome ta' eritrodisasteżija palmoplantari*, keratozi lichenoid*, lichen planus*, nekrolisi tossika tal-epidermide*, raxx ikkawżat mill-medicina b' eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS - drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)*
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
<i>Komuni ħafna:</i>	Spazmi fil-muskoli u bughawwieġ, uġiġħ muskoluskelettrali inklużi mijalġja ⁹ , artralġja, u uġiġħ fl-għadam ¹⁰
<i>Komuni:</i>	Nefha fil-ġogi
<i>Mhux komuni:</i>	Ebusija fil-ġogi u l-muskoli
<i>Rari:</i>	Dgħjufija muskolari, artrite, rabdomijolizi/mijopatija
<i>Mhux magħruf:</i>	Nekrosi mhux vaskulari/nekrosi tal-ġenbejn*, ittardjar fit-tkabbir tat-tfal*
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	
<i>Mhux komuni:</i>	Uġiġħ renali, demm fl-awrina, insuffiċjenza renali akuta, zieda fil-frekwenza

	ta' l-awrina
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
<i>Mhux komuni:</i>	Ginekomastja, funzjoni hażina ta' l-erezzjoni, menorraġja, mestrwazzjoni irregolari, funzjoni sesswali hażina, uġiġh fir-ras tal-beżżula, tkabbir tas-sider, edema fl-iskrotu
<i>Rari:</i>	corpus luteum emorraġiku/ċesta ta' l-ovarji emorraġika
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	
<i>Komuni ħafna:</i>	Ritenzjoni ta' fluwidi u edema, għeja
<i>Komuni:</i>	Dghjufija, deni, anasarca, dehxiet, treghid
<i>Mhux komuni:</i>	Uġiġh fis-sider, thossok ma tiflahx
Investigazzjonijiet	
<i>Komuni ħafna:</i>	Żieda fil-piż
<i>Komuni:</i>	Tnaqqis fil-piż
<i>Mhux komuni:</i>	Kreјatinina fid-demem tiżdied, creatine phosphokinase fid-demem jiżdied, lactate dehydrogenase jiżdied, alkaline phosphatase fid-demem jiżdied
<i>Rari:</i>	Amylase fid-demem jiżdied

- * Dawn it-tipi ta' reazzjonijiet fil-biċċa l-kbira kienu rrapportati mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' Imatinib. Dan jinkludi rapporti spontani ta' każijiet kif ukoll avvenimenti avversi serji minn studji li għadhom għaddejnin, programmi ta' aċċess estiz, studji dwar il-farmakoloġija klinika u studji esploratorji f'indikazzjonijiet mhux approvati. Peress li dawn ir-reazzjonijiet huma rrapportati minn popolazzjoni ta' daqs mhux ċert, ma jkunx dejjem possibbli li ssir stima affidabbli tal-frekwenza tagħhom jew li tiġi stabbilita relazzjoni kawżali għall-esponiment għal imatinib.
- 1 Pulmonite kienet irrappurtata b'mod l-aktar komuni f'pazjenti b'CML trasformat u f'pazjenti b'GIST.
 - 2 Uġiġh ta' ras kien l-aktar komuni f'pazjenti b'GIST.
 - 3 Fuq bażi ta' sena-pazjent, każijiet kardijaċi inkluża insuffiċjenza tal-qalb kongestiva deħru b'mod aktar komuni f'pazjenti b'CML trasformat milli f'pazjenti b'CML kroniku.
 - 4 Fwawar kienu l-aktar komuni f'pazjenti b'GIST u fsada (ematoma, emorraġija) kienet l-aktar komuni f'pazjenti b'GIST u b'CML trasformat (CML-AP u CML-BC).
 - 5 Effużjoni fil-plewra kienet irrappurtata b'mod aktar komuni f'pazjenti b'GIST u f'pazjenti b'CML trasformat (CML-AP u CML-BC) milli f'pazjenti b'CML kroniku.
 - 6+7 Uġiġh fl-addome u emorraġija gastro-intestinali deħru b'mod l-aktar komuni f'pazjenti b'GIST.
 - 8 Xi każijiet fatali ta' insuffiċjenza epatika u ta' nekrozi epatika kienu rrapportati.
 - 9 Wara li l-prodott tqieġhed fis-suq ġie osservat uġiġh muskoluskeletrali matul it-trattament b'imatinib jew wara li jitwaqqaf għal kollox.
 - 10 Uġiġh muskoluskeletrali u każijiet relatati deħru b'mod aktar komuni f'pazjenti b'CML trasformat u f'pazjenti b'GIST.
 - 11 Każijiet fatali kienu rrapportati f'pazjenti b'marda avanzata, infezzjonijiet severi, newtropsenja severa u kondizzjonijiet serji oħra fl-istess waqt.

Anormalitajiet fit-testijiet tal-laboratorju

Ematoloġija

Fil-każ ta' CML, ċitopenji, l-aktar newtropsenja u tromboċitopenja, dejjem kienu sejbiet konsistenti, f'kull studju li sar, u kien hemm anke indikazzjonijiet li l-frekwenza tagħhom kienet tiżdied meta kienu jintużaw dozi kbar ta' ≥ 750 mg (fl-istudju ta' fażi I). Madankollu, il-frekwenzi ta' ċitopenji deħru biċ-ċar li kienu jiddependu wkoll fuq l-istadju tal-marda, tant li l-frekwenzi ta' newtropsenji tat-3 jew ir-4 grad ($ANC < 1.0 \times 10^9/l$) u tromboċitopenji (għadd tal-plejtlets $< 50 \times 10^9/l$) kienu bejn 4-6 darbjet oġhla fil-*blast crisis* jew fil-fażi l-imghaġġla (59-64% u 44-63% fil-każijiet ta' newtropsenja u tromboċitopenja, rispettivament) meta mqabbla mal-frekwenzi li wiehed kien isib fil-każijiet ta' pazjenti li tkun għada kif ġiet dijanjostikata CML fil-fażi l-kronika (16.7% newtropsenja u 8.9% tromboċitopenja). F'CML, fil-fażi l-kronika, li kienet għada kif ġiet dijanjostikata, kien hemm newtropsenja tar-4 grad ($ANC < 0.5 \times 10^9/l$) u tromboċitopenja (għadd tal-plejtlets $< 10 \times 10^9/l$) f' 3.6% u f' $< 1\%$ tal-pazjenti, rispettivament. Dawn il-fażijiet ta' newtropsenja u tromboċitopenja damu medja ta' bejn 2-3 ġimghat u minn 3 sa 4 ġimghat, rispettivament. Dawn l-effetti s-soltu jitolqu jew bi tnaqqis

fid-doża, jew inkella billi l-kura imatinib tieqaf għal ftit, biss f'xi każijiet rari għandu mnejn ikun hemm bżonn li l-kura saħansitra titwaqqaf għal kollox. F'pazjenti pedjatriċi b'CML, l-aktar tossiċitajiet frekwenti kienu ċitopenji ta' grad 3 jew 4 li jinvolvu newtropenji, tromboċitopenji u anemija. Dawn normalment isehħu fl-ewwel għadd ta' xhur tat-terapija.

Fl-istudju f'pazjenti b' GIST li ma jistax jitneħħa b'operazzjoni u/jew li huwa metastatiku, seħħet anemija tat-3 u r-4 grad fi 5.4% u f' 0.7% tal-pazjenti, rispettivament, u jista' jagħti l-każ li din l-anemija kienet riżultat ta' emorragiji fis-sistema gastro-intestinali jew fit-tumur, għallinqas f'xi wħud minn dawn il-pazjenti. Newtropinja ta' grad 3 u grad 4 kienet evidenti f' 7.5% f' 2.7% tal-pazjenti, rispettivament, u tromboċitopenja ta' grad 3 f' 0.7% tal-pazjenti. L-ebda pazjent ma żviluppa tromboċitopenja tar-4 grad. It-tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod (WBC) u fl-għadd ta' newtrofili kien isehħ l-aktar tul l-ewwel sitt ġimgħat tat-terapija, u minn hemm-il quddiem il-livelli kienu jibqgħu relattivament stabbli.

Biokimika

Żieda qawwija fil-livelli tat-transaminases (<5%) jew tal-bilirubin (<1%) kienet evidenti f'pazjenti b'CML u s-soltu kienet kontrollata bi tnaqqis fid-doża jew inkella billi kien imwaqqaf għal ftit żmien it-trattament (it-tul medjan ta' dawn l-episodji kien ta' bejn wiehed u ieħor, ġimgħa). Il-kura kellha titwaqqaf għal kollox, minħabba abnormalitajiet fit-testijiet tal-laboratorju fuq il-funzjoni tal-fwied, f'inqas minn 1% tal-pazjenti b'CML. F'pazjenti b'GIST (studju B2222), żidiet ta' 6.8% tal-grad 3 jew 4 ALT (alanine aminotransferase) u żidiet ta' 4.8% ta' grad 3 jew 4 AST (aspartate aminotransferase) kienu evidenti. Iż-żieda fil-bilirubin kienet taħt 3%.

Kien hemm xi każijiet ta' epatite ċitolitika u kolestatika u anke każijiet ta' insuffiċjenza epatika; uħud minn dawn kienu fatali, inkluż il-każ ta' pazjent li kien fuq doži għoljin ta' paracetamol.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

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 fuliminanti li jwasslu għal trapjant tal-fwied jew għal riżultat fatali (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati 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 mniżżla f'Appendiċi V*.

4.9 Doża eċċessiva

Esperjenza b'doži oġhla mid-doża terapewtika rrakkomandata hija limitata. Każi iżolati ta' doża eċċessiva b'imatinib kienu rrapportati b'mod spontanju u fil-letteratura. F'każ ta' doża eċċessiva l-pazjent għandu jiġi osservat u kura sintomatika xierqa għandha tingħata. Generalment ir-riżultat irrapportat f'dawn il-każijiet kien "mar għall-aħjar" jew "f'ieq". Każijiet li kienu rrapportati fuq firxa ta' doži differenti kienu kif ġej:

Popolazzjoni adulta

1200 sa 1600 mg (tul ta' żmien ivarja minn jum 1 sa 10 ijiem): Nawseja, rimettar, dijarea, raxx, eritema, edima, nefha, għejja, spażmi fil-muskoli, tromboċitopenija, pancitopenija, uġiġh fl-addome, uġiġh ta' ras, nuqqas t'apit.

1800 sa 3200 mg (sa doża għolja ta' 3200 mg kuljum għal 6 ijiem): Dghufija, majalġja, żieda fil-creatine phosphokinase, żieda fil-bilirubin, uġiġh gastrointestinali.

6400 mg (doża waħda): Każ wiehed irrapportat fil-letteratura ta' pazjent wiehed li sofr minn nawseja, rimettar, uġiġh fl-addome, deni, nefha fil-wiċċ, għadd imnaqqas ta' newtrofils, żieda fit-transaminases. 8 sa 10 g (doża waħda): Rimettar u uġiġh gastrointestinali kienu rrapportati.

Popolazzjoni pedjatrika

Tifel wiehed ta' 3 snin li kien espost għal doża waħda ta' 400 mg sofra minn rimettar, dijarea u anoreksja u tifel iehor ta' 3 snin li kien espost għal doża ta' 980 mg sofra minn tnaqqis fl-għadd taċ-ċelluli l-bojod u dijarea.

F'każ ta' doża eċċessiva, l-pazjent għandu jibqa taht osservazzjoni u kura xierqa ta' support għandha tinghata.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: sustanza li tinpedixxi l-enzima protein-tyrosine kinase, Kodiċi ATC: L01XE01

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Imatinib hu inibitur molekulari żgħir ta' protein-tyrosine kinase b'potenzjal li jinibixxi l-attività ta' Bcr-Abl tyrosine kinase (TK), kif ukoll ta' riċetturi oħrajn ta' TKs: Kit, ir-riċettur tal-*istem cell factor* (SCF) kkodifikat bis-c-Kit proto-oncogene, id-*discoidin domain receptors* (DDR1 u DDR2), il-*colony stimulating factor receptor* (CSF-1R) u l-*platelet-derived growth factor receptors* alpha u beta (PDGFR-alpha u PDGFR-beta). Imatinib jista' wkoll jinibixxi episodji ċellulari minhabba l-attivazzjoni ta' dawn ir-riċetturi ta' kinasi.

Effetti farmakodinamiċi

Imatinib huwa sustanza li tinpedixxi l-enzima protein-tyrosine kinase li b'saħħa tinpedixxi lill-Bcr-Abl tyrosine kinase fil-livelli *in vitro*, ċellulari u *in vivo*. Din is-sustanza tinpedixxi b'mod selettiv il-proliferazzjoni u tistimola apoptozi f'linji ta' ċelluli li jkunu pożittivi għal Bcr-Abl kif ukoll f'ċelluli lewkimiċi friski li jinstabu f'pazjenti li jkollhom CML li tkun pożittiva għall-kromosoma ta' Filadelfja u f'pazjenti b'acute lymphoblastic leukaemia (ALL).

In vivo, is-sustanza hija attiva kontra t-tumuri, anke meta tintuża' waħidha f'animali mudelli b'ċelluli tat-tumuri li jkunu pożittivi għal Bcr-Abl.

Imatinib jinpedixxi wkoll lir-receptor tyrosine kinases għall-*growth factor* derivat mill-plejtlets (PDGF), PDGF-R, u jinpedixxi effetti fil-livell ċellulari li jkunu assoċjati ma' PDGF. Attivazzjoni kostituttiva tar-riċettur PDGF jew Abl protein tyrosine kinases bħala konsegwenza tal-fużjoni ma' proteini diversi imsehbhin jew produzzjoni kostituttiva ta' PDGF kienu implikati fil-patogenezi ta' MDS/MPD, HES/CEL u DFSP. Imatinib jinibixxi s-sinjalar u l-proliferazzjoni ta' ċelluli mmexxija minn PDGFR regolat hażin u attività ta' Abl kinase.

Studji kliniċi fil-lewkimja majelojd kronika

L-effikaċja ta' imatinib hija bbażata fuq ir-rati ta' rispons globali ematoloġiċi u ċitogenetiċi u sopravivenza mingħajr avvanz. Hlief għal CML fil-fażi kronika li kienet għadha kif għiet dijanjostikata, ma hemm l-ebda prova b'kontroll li juru xi benefiċċju mill-aspett kliniku, bħal xi titjib fis-sintomi li għandhom x'jaqsmu mal-marda jew xi zieda fis-sopravivenza.

Saru tliet studji kbar, fuq livell internazzjonali, tat-tip *open-label* u mingħajr il-kontroll fil-fażi II, fuq pazjenti li kellhom CML li kienet pożittiva għall-kromosoma ta' Filadelfja (*Ph+*) fil-fażi avvanzata, blast jew aċċellerata tal-marda, lewkimji *Ph+* ohra jew b'CML fil-fażi kronika iżda li waqfet qabel it-terapija interferon-alfa (IFN, interferon-alpha). Sar studju wiehed kbir, tat-tip *open-label*, multicentriku, fuq livell internazzjonali, randomizzat fil-fażi III f'pazjenti b'*Ph+* CML li kienet għadha kif għiet dijanjostikata. Minbarra hekk, tfal kienu kurati f'żewġ studji ta' fażi I u wiehed ta' Fażi II.

Faži kronika, li kienet għadha kif ġiet dijanjostikata: Dan l-istudju fil-faži III f'pazjenti adulti qabbel il-kura ma' jew aġent waħdieni ta' Imatinib jew ma' tahlita ta' interferon-alfa (IFN) flimkien ma' cytarabine (Ara-C). Pazjenti li urew nuqqas ta' rispons (nuqqas ta' rispons ematoloġiku komplet, CHR, complete haematological response) wara 6 xhur, WBC miżjud, ebda rispons ċitoġenetiku maġġuri (MCyR, major cytogenetic response) wara 24 xahar, telf ta' rispons (telf ta' CHR jew ta' MCyR) jew intolleranza severa għall-kura, thallew jgħaddu għall-fergħa alternattiva ta' kura. Fil-fergħa b'Imatinib, il-pazjenti ġew ikkurati b'400 mg kuljum. Fil-fergħa b'IFN, il-pazjenti ġew ikkurati b'doża fil-mira ta' IFN ta' 5 MIU/m²/jum taht il-ġilda flimkien ma' Ara-C 20 mg/m²/jum taht il-ġilda għal 10 ijiem/xahar.

Ġew randomizzati total ta' 1,106 pazjenti, 553 għal kull fergħa. Il-karatteristiċi fil-linja bazi kienu bbilanċjati tajjeb bejn iż-żewġ fergħat. L-età medjana kienet ta' 51 sena (firxa 18-70 sena), b'21.9 % tal-pazjenti ta' età ta' ≥ 60 sena. Kien hemm 59 % irġiel u 41 % nisa; 89.9% pazjenti bojod u 4.7 % suwed. Seba' snin wara li ġie rreklutat l-aħhar pazjent, id-durata medja ta' kura tal-ewwel linja kienet ta' 82 u ta' 8 xhur fil-fergħat b'Imatinib u b'IFN, rispettivament. Id-durata medja ta' kura tat-tieni linja b'Imatinib kienet ta' 64 xahar. B'mod ġenerali, f'pazjenti li kienu qed jirċievu Imatinib tal-ewwel linja, id-doża medja ta' kuljum li nġhatat kienet ta' 406 ± 76 mg. Il-punt aħhari tal-effikaċja primarju tal-istudju kien sopravivenza mingħajr avvanz. L-avvanz kien definit bħala kwalunkwe wiehed mill-avvenimenti li ġejjin: avvanz għall-faži aċċellerata jew għal *blast crisis*, mewt, telf ta' CHR jew ta' MCyR, jew f'pazjenti li ma kinux qed jiksbu CHR, WBC miżjud minkejja mmanigġjar terapewtiku xieraq. Rispons ċitoġenetiku maġġuri, rispons ematoloġiku, rispons molekulari (evalwazzjoni tar-residwu minimu tal-marda), hin għall-faži aċċellerata jew għal *blast crisis* u sopravivenza huma l-punti aħharin sekondarji ewlenin. Id-dejta dwar ir-rispons tidher f'Tabella 2.

Tabella 2 Studju dwar ir-rispons f'CML li kienet għadha kif ġiet dijanjostikata (dejta ta' 84 xahar)

(L-aħjar rati ta' rispons)	Imatinib C n=553	IFN+Ara- C n=553
Rispons ematoloġiku		
Rata CHR n (%)	534 (96.6 %)*	313
(56.6 %)* [95 % CI]	[94.7 %, 97.9 %] [52.4 %, 60.8 %]	
Rispons ċitoġenetiku		
Rispons maġġuri n (%)	490 (88.6 %)*	129
(23.3 %)* [95 % CI]	[85.7 %, 91.1 %] [19.9 %, 27.1 %]	
CyR komplet n (%)	456 (82.5 %)*	64
(11.6 %)*		
CyR parzjali n (%)	34 (6.1 %)	65
(11.8 %)		
Rispons molekulari**		
Rispons maġġuri wara 12-il xahar (%)		153/305=50.2 %
8/83=9.6 % Rispons maġġuri wara 24 xahar (%)		73/104=70.2 %
3/12=25 % Rispons maġġuri wara 84 xahar (%)		102/116=87.9 %
3/4=75 %		

* $p < 0.001$, it-test eżatt ta' Fischer

** il-perċentwali ta' rispons molekulari huma bbażati fuq kampjuni disponibbli

Kriterji ta' rispons ematoloġiku (ir-risponsi kollha jridu jiġu kkonfermati wara ≥ 4 ġimgħat):

WBC $< 10 \times 10^9/l$, plejtlet $< 450 \times 10^9/l$, majeloċit+metamajeloċit $< 5\%$ fid-demmm, l-ebda *blast* u promajeloċit fid-demmm, $< 20\%$ bażofils, l-ebda involviment barra l-mudullun

Kriterji ta' rispons ċitogenetiku: komplet (0% Ph+ metafazijiet), parzjali (1–35%), minuri (36–65%) jew minimu (66–95%). Rispons maġġuri (0–35%) jiġbor fih kemm risponsi kompleti kif ukoll parzjali. **Kriterji ta' rispons molekulari maġġuri:** fit-tnaqqis fid-demmm fil-periferiji ta' ≥ 3 logarittmi fl-ammont ta' Bcr-Abl transcripts (imkejla b'assaġġ PCR ta' transkrittaži inversa kwantitattiva f' hin reali) fuq linja bażi standardizzata.

Ir-rati ta' rispons ematoloġiku komplet, ta' rispons ċitogenetiku maġġuri u ta' rispons ċitogenetiku komplet għall-kura tal-ewwel linja ġew stmati bl-użu tal-approċċ Kaplan-Meier, li għalih in-nuqqas ta' risponsi ġie ċċensurat wara d-data tal-aħħar eżami. Filwaqt li ntuża dan l-approċċ, ir-rati ta' risponsi kumulattivi stmati għall-kura tal-ewwel linja b'Imatinib tjiġbu minn 12-il xahar ta' terapija għal 84 xahar ta' terapija kif ġej: CHR minn 96.4% għal 98.4% u CCyR minn 69.5% għal 87.2%, rispettivament.

B'7 snin ta' segwitu, kien hemm 93 (16.8%) avveniment ta' avvanz fil-fergħa b'Imatinib: 37 (6.7%) li kienu jinvolvu avvanz lejn fażi aċċellerata/*blast crisis*, 31 (5.6%) telf ta' MCyR, 15 (2.7%) telf ta' CHR jew žieda f'WBC, u 10 (1.8%) imwiet mhux relatati ma' CML. B'kuntrast, kien hemm 165 (29.8%) avveniment fil-fergħa IFN+Ara-C, li minnhom 130 sehew matul il-kura tal-ewwel linja b'IFN+Ara-C.

Ir-rata stmata ta' pazjenti mingħajr avvanz lejn fażi aċċellerata jew *blast crisis* wara 84 xahar kienet b'mod sinifikanti oġhla fil-fergħa b'Imatinib meta mqabbel mal-fergħa b'IFN (92.5% kontra 85.1%, $p < 0.001$). Ir-rata annwali ta' avvanz lejn fażi aċċellerata jew *blast crisis* maż-żmien naqset fuq il-kura u kienet inqas minn 1% fis-sena fir-raba' u fil-hames sena. Ir-rata stmata ta' sopravivenza mingħajr avvanz wara 84 xahar kienet ta' 81.2% fil-fergħa b'Imatinib u ta' 60.6% fil-fergħa ta' kontroll ($p < 0.001$). Ir-rati annwali ta' avvanz ta' kwalunkwe tip għal Imatinib ukoll naqsu maż-żmien.

Total ta' 71 (12.8%) u 85 (15.4%) pazjent mietu fil-gruppi Imatinib u IFN+Ara-C, rispettivament. Wara 84 xahar, is-sopravivenza ġenerali stmata hi ta' 86.4% (83, 90) kontra 83.3% (80, 87) fil-gruppi randomizzati Imatinib u IFN+Ara-C, rispettivament ($p = 0.073$, test *log-rank*). Dan il-punt aħhari ta' żmien għal avveniment hu affettwat hafna mir-rata għolja ta' qlib minn IFN+Ara-C għal Imatinib. L-effett ta' kura b'Imatinib fuq is-sopravivenza f'CML fil-faži kronika li kienet għadha kif ġiet dijanjostikata, ġie eżaminat aktar f'analizi retrospettiva tad-dejta ta' Imatinib irrappurtata hawn fuq mad-dejta primarja minn studju iehor fil-Faži III bl-użu ta' IFN+Ara-C ($n = 325$) f'reġimen identiku. F'din l-analizi retrospettiva, intweriet is-superjorità ta' Imatinib fuq IFN+Ara-C f'sopravivenza ġenerali ($p < 0.001$); f'42 xahar, 47 (8.5%) pazjent ta' Imatinib u 63 (19.4%) pazjent ta' IFN+Ara-C kienu mietu.

Il-grad tar-rispons ċitogenetiku u r-rispons molekulari kellu effett ċar fuq ir-riżultati fit-tul f'pazjenti fuq Imatinib. Filwaqt li madwar 96% (93%) tal-pazjenti b'CCyR (PCyR) wara 12-il xahar kienu hielsa minn avvanz għal fażi aċċellerata/*blast crisis* wara 84 xahar, 81% tal-pazjenti biss mingħajr MCyR wara 12-il xahar kienu hielsa minn avvanz għal CML avvanzata wara 84 xahar ($p < 0.001$ ġenerali, $p = 0.25$ bejn CCyR u PCyR). Għal pazjenti bi tnaqqis fit-transcripts Bcr-Abl ta' mill-inqas 3 logarittmi wara 12-il xahar, il-probabbiltà li dawn jibqgħu hielsa minn avvanz għal fażi aċċellerata/*blast crisis* kienet ta' 99% wara 84 xahar. Instabu sejbiet simili abbażi ta' analizi *landmark* ta' 18-il xahar.

F'dan l-istudju, l-eskalazzjonijiet tad-doża kienu permessi minn 400 mg kuljum għal 600 mg kuljum, imbagħad minn 600 mg kuljum għal 800 mg kuljum. Wara 42 xahar ta' segwitu, 11-il pazjent esperjenzaw telf ikkonfermat (f'4 ġimghat) tar-rispons ċitogenetiku tagħhom. Minn dawn il-11-il pazjent, 4 pazjenti eskalaw għal 800 mg kuljum, 2 minnhom kisbu mill-ġdid rispons riċitogenetiku (1 pazjali u 1 komplet, tal-aħħar kiseb ukoll rispons molekulari), waqt li mis-7 pazjenti li ma eskalaw id-doża, wiehed biss kiseb mill-ġdid rispons ċitogenetiku komplet. Il-perċentwal ta' xi reazzjonijiet avversi kien oghla fl-40 pazjent li fihom id-doża żdiedet għal 800 mg kuljum meta mqabbel mal-popolazzjoni tal-pazjenti qabel iż-żieda fid-doża (n=551). Ir-reazzjonijiet avversi aktar frekwenti kienu jinkludu emorragija, konguntivite u zidiet tat-transaminases jew tal-bilirubin. Ġew irrappurtati reazzjonijiet avversi oħra bi frekwenza aktar baxxa jew indaqs.

Fażi kronika, Falliment ta' interferon: 532 pazjent adult ġew ikkurati b'doża tal-bidu ta' 400 mg. Il-pazjenti tqassmu fi tliet kategoriji ewlenin: falliment ematoloġiku (29 %), falliment ċitogenetiku (35 %), jew intolleranza għal interferon (36 %). Il-pazjenti kienu rċivew medjan ta' 14-il xahar qabel terapija b'IFN f'doži ta' \square 25 x 106IU/ġimgha u kollha kienu fil-fażi kronika tardiva, bi żmien medjan mid-dijanjozi ta' 32 xahar. Il-varjabbli ewlieni tal-effikaċja tal-istudju kienet ir-rata ta' rispons ċitogenetiku maġġuri (komplet flimkien ma' rispons parzjali, 0 għal 35 % Ph+ metafazijiet fil-mudullun).

F'dan l-istudju, 65 % tal-pazjenti kisbu rispons ċitogenetiku maġġuri li kien komplet fi 53 % (ikkonfermat f'43 %) tal-pazjenti (Tabella 3). Inkiseb rispons ematoloġiku komplet f'95 % tal-pazjenti.

Fażi aċċellerata: Ġew irregistrati 235 pazjent adult b'marda fil-fażi aċċellerata. L-ewwel 77 pazjent inbdew b'400 mg, il-protokoll ġie sussegwentament emendat sabiex jippermetti dożaġġ oghla u l-158 pazjent li kien fadal inbdew b'600 mg.

Il-varjabbli ewlieni tal-effikaċja kien ir-rata tar-rispons ematoloġiku, irrappurtat jew b'hala rispons ematoloġiku komplet, l-ebda evidenza ta' lewkimja (jiġifieri, tnehhija ta' blasts mill-mudullun u mid-dem, iżda minghajr rkupru shih fid-dem fil-periferiji għal risponsi kompleti), jew ritorn għal CML fil-fażi kronika. Inkiseb rispons ematoloġiku kkonfermat f'71.5 % tal-pazjenti (Tabella 3). B'mod importanti, 27.7 % tal-pazjenti kisbu wkoll rispons ċitogenetiku maġġuri, li kien komplet f'20.4 % (ikkonfermat f'16 %) tal-pazjenti. Għall-pazjenti kkurati b'600 mg, l-istimi attwali għal sopravivenza medjana minghajr avvanz u għal sopravivenza ġenerali kienu ta' 22.9 u 42.5 xhur, rispettivament.

Majelojd blast crisis 260 pazjent b'majelojd *blast crisis* kienu reklutati. 95 (37%) minnhom kienu diġà hađu kemoterapija għall-kura tal-fażi aċċelerata jew tal-*blast crisis* ("pazjenti li kienu kurati minn qabel") filwaqt li 165 (63%) ma' kienux għamli hekk ("pazjenti mhux ikkurati minn qabel"). L-ewwel 37 pazjent inbdew fuq doża ta' 400 mg, u l-protokoll aktar tard tranga sabiex kienu permessi doži oghla biex il-223 pazjent li kien baqa' inbdew fuq doża ta' 600 mg.

Il-varjant ewlieni tal-effikaċja kien ir-rata ta' rispons ematoloġiku, li ġie rapportat b'hala, jew rispons ematoloġiku komplet, jew l-ebda evidenza ta' lewkimja, jew ir-ritorn għal CML fil-fażi kronika, bl-użu tal-istess kriterji li ntużaw fl-istudju fuq il-fażi l-aċċelerata. F'dan l-istudju, 31% tal-pazjenti kellhom reazzjoni ematoloġika (36% f'pazjenti mhux ikkurati minn qabel u 22% f'pazjenti li kienu kurati minn qabel). Ir-rata tar-rispons kienet ukoll oghla fil-pazjenti li hađu doża ta' 600 mg (33%) meta mqabbla mal-pazjenti li kienu hađu doża ta' 400 mg (16%, p=0.0220). L-istima kurrenti tas-sopravivenza medjana f'dawk li ma kienux hađu trattament minn qabel u f'dawk li kienu hađu kienet ta' 7.7 u 4.7 xhur, rispettivament.

Limfojd blast crisis: numru limitat ta' pazjenti kienu reklutati fi studji ta' fażi I (n=10). Ir-rata ta' rispons ematoloġiku kienet ta' 70% b'tul ta' żmien ta' minn 2-3 xhur.

Tabella 3 Rispons f'adult bl-istudji CML

	Studju 0110 Dejta ta' 37 xahar Fazi kronika, Falliment ta' IFN (n=532)	Studju 0109 Dejta ta' 40.5 xhur Fazi aċċellerata (n=235)	Studju 0102 Dejta ta' 38 xhur <i>Blast crisis</i> tal- majelojđ (n=260)
	% tal-pazjenti (CI ₉₅ %)		
Rispons ematoloġiku ¹	95 % (92.3–96.3)	71 % (65.3–77.2)	31 % (25.2–36.8)
Rispons ematoloġiku komplet (CHR)	95	42	8 %
L-ebda evidenza ta' lewkimja (NEL)	Mhux applikabbli	12	5 %
Ritorn għall-fazi kronika (RTC)	Mhux applikabbli	17 %	18 %
Rispons ċitogenetiku maġġuri ²	65 % (61.2–69.5)	28% (22.0–33.9)	15% (11.2–20.4)
Komplet (Ikkonfermat ³) [95 % CI]	53 (43 %) [38.6–47.2]	20 (16%) [11.3–21.0]	7 % (2%) [0.6–4.4]
Parzjali	12	7 %	8 %

¹ **Kriterji ta' rispons ematoloġiku (ir-risponsi kollha jridu jiġu kkonfermati wara ≥ 4 ġimghat):**
 CHR: Studju 0110 [WBC < 10 x 10⁹/l, plejtelets < 450 x 10⁹/l, majeloċit+metamajeloċit < 5 % fid-dem, l-ebda *blast* u promajeloċit fid-dem, bażofils < 20 %, l-ebda involviment barra l-mudullun] u fi studji 0102 u 0109 [ANC ≥ 1.5 x 10⁹/l, plejtelets ≥ 100 x 10⁹/l, l-ebda *blast* fid-dem, blasts BM < 5 % u l-ebda mard barra l-mudullun]
 NEL L-istess kriterji bhal ta' CHR iżda ANC ≥ 1 x 10⁹/l u plejtelets ≥ 20 x 10⁹/l (0102 u 0109 biss)
 RTC < 15 % blasts BM u PB, < 30 % blasts+promajeloċiti BM u PB, < 20 % bażofils PB, l-ebda involviment barra l-mudullun hliet għall-involviment tal-milsa u tal-fwied.
 BM = Mudullun, PB = demm fil-periferiji

² **Kriterji ta' rispons ċitogenetiku:**
 Rispons maġġuri jiġbor flimkien kemm ir-risponsi kompleti kif ukoll dawk parzjali: kompleti (0 % ta' metafasiġiet Ph+), parzjali (1-35 %).

³ Rispons ċitogenetiku komplet ikkonfermat permezz tat-tieni evalwazzjoni ċitogenetika tal-mudullun magħmula mill-inqas xahar wara l-istudju inizjali fuq il-mudullun.

Pazjenti pedjatriċi: B'kollox 26-il pazjent pedjatriku ta' età ta' < 18-il sena li jew kellhom CML fil-fazi l-kronika (n=11) jew kellhom CML fi *blast crisis* jew lewkimji akuti (n=15) b'Ph+ kienu reklutati fi prova ta' fazi I li fiha d-doża kienet tiżdied. Din kienet popolazzjoni ta' pazjenti li kienu diġà hadu bosta trattamenti, billi 46% kien diġà kellhom BMT u 73% kienu hadu kemoterapija li kienet tinkludi hafna sustanzi, minn qabel. Il-pazjenti ġew ikkurati b'doži ta' imatinib ta' 260 mg/m²/jum (n=5), 340 mg/m²/jum (n=9), 440 mg/m²/jum (n=7), u 570 mg/m²/jum (n=5). Minn 9 pazjenti b'CML fil-fazi kronika u mit-tagħrif ċitogenetiku disponibbli, jirriżulta li 4 (44%) u 3 (33%) kellhom rispons ċitogenetiku komplet u parzjali, rispettivament, għal rata ta' MCyR ta' 77%.

Total ta' 51 pazjent pedjatriku li kienu għadhom kif ġew dijanjostikati b'CML fil-fazi kronika u li ma kienux għadhom irċevew kura kienu reklutati fi prova open-label, f'hafna ċentri, b'fergħa waħda tal-fazi II. Il-pazjenti kienu kurati b'imatinib 340 mg/m²/jum, mingħajr interuzzjonijiet jekk ma jkunx hemm tossiċità li tillimita d-doża. Il-kura b'imatinib twassal għal rispons mghaġġel f'pazjenti pedjatriċi li kienu għadhom kif ġew dijanjostikati b'CML b'CHR ta' 78% wara 8 ġimghat ta' terapija. Ir-rata għolja ta' CHR tkun missieħba b'żvilupp ta' rispons ċitogenetiku komplet (CCyR) ta' 65% li jaqbel mar-riżultati miksuba fl-adulti. Minbarra hekk, rispons ċitogenetiku parzjali (PCyR) kien

evidenti f' 16% għal MCyR ta' 81%. Il-maġġoranza tal-pazjenti li kisbu CCyR żviluppaw is-CCyR bejn it-3 u l-10 xahar b'hin medjan għar-rispons bażat fuq l-istima Kaplan-Meier ta' 5.6 xhur.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'imatinib f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kromosoma Philadelphia (bcr-abl translocation)-lewkimja majelojd kronika pożittiva (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Provi kliniċi f'Ph+ ALL

Ph+ ALL li jkunu għadhom kif ġew dijanjostikati: Fi studju kontrollat (ADE10) ta' imatinib versus induzzjoni b'kimoterapija f'55 pazjent li kienu għadhom kif ġew dijanjostikati ta' etajiet minn 55 sena 'l fuq. Imatinib użat waħdu wassal għal rispons ematoloġiku komplet b'rata oġġla minn kimoterapija (96.3% vs 50%; p=0.001). Meta terapija ta' sokkors b'imatinib ingħatat f'pazjenti li ma wrewx rispons jew li urew rispons fqir għall-kimoterapija, irriżulta li 9 pazjenti (81.8%) minn 11 kisbu rispons ematoloġiku komplet. Dan l-effett kliniku kien assoċjat ma' tnaqqis akbar fil-bcr-abl transcripts fil-pazjenti kurati b'imatinib milli fil-fergħa tal-kimoterapija wara 2 ġimghat ta' terapija (p=0.02). Il-pazjenti kollha rċeview imatinib u terapija konsolidata (ara Tabella 3) wara induzzjoni u l-livelli ta' bcr-abl transcripts kienu identiċi fiż-żewġ friegħi mat-8 ġimgha. Kif mistenni mill-mod kif ġie dizenjat dan l-istudju, ma kienx hemm differenzi fit-tul taż-żmien ta' remissjoni, sopravivenza hielsa mill-marda jew sopravivenza globali, għalkemm il-pazjenti b'rispons molekulari komplet u li baqgħu bir-residwu minimu tal-marda kellhom konsegwenzi aħjar kemm mil-lat taż-żmien ta' remissjoni (p=0.01) u s-sopravivenza hielsa mill-marda (p=0.02).

Ir-riżultati li kienu osservati f'popolazzjoni ta' 211 pazjenti li kienu għadhom kif ġew dijanjostikati Ph+ ALL f'erba' studji kliniċi mingħajr kontroll (AAU02, ADE04, AJP01 u AUS01) huma konsistenti mar-riżultati deskritti hawn fuq. Imatinib kombinat ma' induzzjoni b'kemoterapija (ara Tabella 3) wassal għal rata ta' rispons ematoloġiku komplet ta' 93% (147 minn 158 pazjenti li setgħu jkunu evalwati) u f'rata ta' rispons citogenetika maġġuri ta' 90% (19 minn 21 pazjenti li setgħu jkunu evalwati). Ir-rata ta' rispons molekulari komplet kienet 48% (49 minn 102 pazjenti li setgħu jkunu evalwati). Sopravivenza hielsa mill-marda (DFS) u sopravivenza globali (OS) qabzu sena 1 b'mod fiss u kienu superjuri għall-kontroll storiku (DFS p<0.001; OS p<0.0001) f'zewġ studji (AJP01 u AUS01).

Tabella 4 Reġimen ta' kimoterapija kombinata ma' imatinib

Studju ADE10	
Qabel il-fażi	DEX 10 mg/m ² orali, jiem 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., jiem 3, 4, 5; MTX 12 mg <i>intrathecal</i> , jum 1
Induzzjoni tar-remissjoni	DEX 10 mg/m ² orali, jiem 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., jiem 7, 14; IDA 8 mg/m ² i.v. (0.5 h), jiem 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² i.v. (1 h) jum 1; Ara-C 60 mg/m ² i.v., jiem 22-25, 29-32
Terapija t'acċertament I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 h), jiem 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² orali, jiem 1-20
Terapija t'acċertament II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), jiem 1-5; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 h), jiem 1-5
Studju AAU02	
Terapija t'acċertament (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicin 30 mg/m ² i.v., jiem 1-3, 15-16; VCR 2 mg doża totali i.v., jiem 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² i.v., jiem 1, 8; Prednisone 60 mg/m ² orali, jiem 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² orali, jiem 1-28; MTX 15 mg <i>intrathecal</i> , jiem 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg <i>intrathecal</i> , jiem 1, 8, 15, 22;

	Methylprednisolone 40 mg <i>intrathecal</i> , jiem 1, 8, 15, 22
Accertament (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1,000 mg/m ² /12 h i.v.(3 h), jiem 1-4; Mitoxantrone 10 mg/m ² i.v. jiem 3-5; MTX 15 mg <i>intrathecal</i> , jum 1; Methylprednisolone 40 mg <i>intrathecal</i> , jum 1
Studju ADE04	
Qabel il-faži	DEX 10 mg/m ² orali, jiem 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., jiem 3-5; MTX 15 mg <i>intrathecal</i> , jum 1
Terapija ta' induzzjoni I	DEX 10 mg/m ² orali, jiem 1-5; VCR 2 mg i.v., jiem 6, 13, 20; Daunorubicin 45 mg/m ² i.v., jiem 6-7, 13-14
Terapija ta' induzzjoni II	CP 1 g/m ² i.v. (1 h), jiem 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), jiem 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² orali, jiem 26-46
Terapija t'acertament	DEX 10 mg/m ² orali, jiem 1-5; Vindesine 3 mg/m ² i.v., jum 1; MTX 1.5 g/m ² i.v. (24 h), jum 1; Etoposide 250 mg/m ² i.v. (1 h) jiem 4-5; Ara-C 2x 2 g/m ² i.v. (3 h, q 12 h), jum 5
Studju AJP01	
Terapija ta' induzzjoni	CP 1.2 g/m ² i.v. (3 h), jum 1; Daunorubicin 60 mg/m ² i.v. (1 h), jiem 1-3; Vincristine 1.3 mg/m ² i.v., jiem 1, 8, 15, 21; Prednisolone 60 mg/m ² /jum orali
Terapija t'acertament	Alternar bejn kors ta' kimoterapija: Kimoterapija b'doża għolja ta' MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), jum 1, u Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12 h), jiem 2-3, għal 4 ċikli
Manteniment	VCR 1.3 g/m ² i.v., jum 1; Prednisolone 60 mg/m ² orali, jiem 1-5
Studju AUS01	
Terapija ta' induzzjoni-acertament	Regimen iper-CVAD: CP 300 mg/m ² i.v. (3 h, q 12 h), jiem 1-3; Vincristine 2 mg i.v., jiem 4, 11; Doxorubicine 50 mg/m ² i.v. (24 h), jum 4; DEX 40 mg/jum f'jiem 1-4 u 11-14, alternati b'MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), jum 1, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 h, q 12 h), jiem 2-3 (total ta' 8 korsijiet)
Manteniment	VCR 2 mg i.v. kull xahar għall-13-il xahar; Prednisolone 200 mg orali, 5 jiem kull xahar għall-13-il xahar
Ir-regimens ta' kura kollha jinkludu l-użu ta' steroidi sabiex tevita mard tas-CNS.	
Ara-C: cytosine arabinoside; CP: cyclophosphamide; DEX: dexamethasone; MTX: methotrexate; 6-MP: 6-mercaptopurine VM26: Teniposide; VCR: vincristine; IDA: idarubicine; i.v.: għal golvini	

Pazjenti pedjatriċi: FI-istudju I2301, total ta' 93 pazjent pedjatriċi, adolexxenti u adulti żgħażaġh (minn sena sa 22 sena) b'Ph+ ALL issieħbu fi prova f'faži III *open-label*, multiċentrika, b'koorti sekwenzjali, mhux randomizzata, u ngħataw trattament b'imatinib (340 mg/m²/kuljum) flimkien ma' kemoterapija intensiva wara terapija ta' induzzjoni. Imatinib ingħata b'mod intermittenti b'koorti ta' 1-5, b'zieda fid-dewmien u bi tnedija bikrija ta' imatinib minn koorti għal koorti; koorti 1 jingħata l-anqas intensità u koorti 5 jingħata l-ogħla intensità ta' imatinib (l-iktar dewmien fi granet b'doża ta' imatinib kuljum b'mod kontinwu matul l-ewwel korsijiet ta' trattament b'kemotarapija). Espożizzjoni

kontinwa kuljum għal imatinib kmieni waqt il-proċess ta' trattament flimkien ma' kemoterapija lil pazjenti f'koorti 5 (n=50) teġbu s-sopravivenza hielsa minn kull episodju (EFS) f'4 snin mqabbel mal-kontrolli storiċi (n=120), li ngħataw kemoterapija standard mingħajr imatinib (69.6% vs 31.6%, rispettivament). L-OS stmat f'4 snin fost il-pazjenti f'koorti 5 kien ta' 83.6% mqabbel mal-44.8% fost il-kontrolli storiċi. 20 mill-50 (40%) pazjent f'koorti 5 ngħataw trapjant tal-mudullun ematopoetiku.

Tabella 5 Regim ta' kemoterapija użata flimkien ma' imatinib fl-istudju I2301

Blokk 1 ta' tishih (3 ġimgħat)	VP-16 (100 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 1-5 Ifosfamide (1.8 g/m ² /kuljum, IV): jiem 1-5 MESNA (360 mg/m ² /doża q3h, x 8 dozi/kuljum, IV): jiem 1-5 G-CSF (5 µg/kg, SC): jiem 6-15 jew sa ANC > 1500 postnadir IT Methotrexate (aġġustata skont l-età): jum 1 BISS Terapija IT tripla (aġġustata skont l-età): jum 8, 15
Blokk 2 ta' tishih (3 ġimgħat)	Methotrexate (5 g/m ² fuq medda ta' 24 siegħa, IV): jum 1 Leucovorin (75 mg/m ² fis-36 siegħa, IV; 15 mg/m ² IV jew PO q6h x 6 dozi)iii: Jiem 2 u 3 Terapija IT tripla (aġġustata skont l-età): jum 1 ARA-C (3 g/m ² /doża q 12 h x 4, IV): jiem 2 u 3 G-CSF (5 µg/kg, SC): jiem 4-13 jew sa ANC > 1500 postnadir
Blokk 1 ta' tnedija mill- gdid (3 ġimgħat)	VCR (1.5 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 1, 8, u 15 DAUN (45 mg/m ² /bolus kuljum, IV): jiem 1 u 2 CPM (250 mg/m ² /doża q12h x 4 doI, IV): jiem 3 u 4 PEG-ASP (2500 IUnitajiet/m ² , IM): jum 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): jiem 5-14 jew sa ANC > 1500 postnadir Terapija IT tripla (aġġustata skont l-età): jiem 1 u 15 DEX (6 mg/m ² /kuljum, PO): jiem 1-7 u 15-21
Blokk 1 ta' intesifikazzjoni (9 ġimgħat)	Methotrexate (5 g/m ² fuq medda ta' 24 siegħa, IV): jiem 1 u 15 Leucovorin (75 mg/m ² fis-36 siegħa, IV; 15 mg/m ² IV jew PO q6h x 6 dozi)iii: Jiem 2, 3, 16, u 17 Terapija IT tripla (aġġustata skont l-età): jiem 1 u 22 VP-16 (100 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 22-26 CPM (300 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 22-26 MESNA (150 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): jiem 27-36 jew sa ANC > 1500 postnadir ARA-C (3 g/m ² , q12h, IV): jiem 43, 44 L-ASP (6000 IUnitajiet/m ² , IM): jum 44
Blokk 2 ta' tnedija mill- gdid (3 ġimgħat)	VCR (1.5 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 1, 8 u 15 DAUN (45 mg/m ² /bolus kuljum, IV): jiem 1 u 2 CPM (250 mg/m ² /doża q12h x 4 dozi, iv): Jiem 3 u 4 PEG-ASP (2500 IUnitajiet/m ² , IM): jum 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): jiem 5-14 jew sa ANC > 1500 postnadir Terapija IT tripla (aġġustata skont l-età): jiem 1 u 15 DEX (6 mg/m ² /kuljum, PO): jiem 1-7 u 15-21
Blokk 2 ta' intesifikazzjoni (9 ġimgħat)	Methotrexate (5 g/m ² fuq medda ta' 24 siegħa, IV): jiem 1 u 15 Leucovorin (75 mg/m ² fis-36 siegħa, IV; 15 mg/m ² IV jew PO q6h x 6 dozi)iii: jiem 2, 3, 16, u 17 Terapija IT tripla (aġġustata skont l-età): jiem 1 u 22 VP-16 (100 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 22-26 CPM (300 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 22-26 MESNA (150 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): jiem 27-36 jew sa ANC > 1500 postnadir ARA-C (3 g/m ² , q12h, IV): jiem 43, 44 L-ASP (6000 IUnitajiet/m ² , IM): jum 44
Manutenzjoni (ċikli ta' 8-ġimgħat) Ċikli 1-4	MTX (5 g/m ² fuq medda ta' 24 siegħa, IV): jum 1 Leucovorin (75 mg/m ² fis-36 siegħa, IV; 15 mg/m ² IV jew PO q6h x 6 dozi)iii: jiem 2 and 3

	Terapija IT tripla (aġġustata skont l-età): jiem 1, 29 VCR (1.5 mg/m ² , IV): jiem 1, 29 DEX (6 mg/m ² /jum PO): jiem 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /jum, PO): jiem 8-28 Methotrexate (20 mg/m ² /ġimgħa, PO): jiem 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m ² , IV): jiem 29-33 CPM (300 mg/m ² , IV): jiem 29-33 MESNA IV jiem 29-33 G-CSF (5 µg/kg, SC): jiem 34-43
Manutenzjoni (ċikli ta' 8-ġimgħat) Ċiklu 5	Irradjazzjoni kranjali (Blok 5 biss) 12 Gy fi 8 frazzjonijiet għall-pazjent kollha li huma CNS1 u CNS2 waqt id-dijanjosi 18 Gy f' 10 frazzjonijiet għal pazjenti li huma CNS3 waqt id-dijanjosi VCR (1.5 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 1, 29 DEX (6 mg/m ² /kuljum, PO): jiem 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /kuljum, PO): jiem 11-56 (Mizmuma 6-MP matul is-6-10 ijiem ta' irrdjazzjoni kranjali mibdija fl-1 ġurnata ta' Ċiklu 5. Ibda 6-MP fl-1 el ġurnata wara t-tmiem tal-irrdjazzjoni kranjali.) Methotrexate (20 mg/m ² /ġimgħa, PO): jiem 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Manutenzjoni (ċikli ta' 8-ġimgħat) Ċikli 6-12	VCR (1.5 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 1, 29 DEX (6 mg/m ² /kuljum, PO): jiem 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /kuljum, PO): jiem 1-56 Methotrexate (20 mg/m ² /ġimgħa, PO): jiem 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

G-CSF = fattur stimulant tal-kolonja granulocite, VP-16 = etoposide, MTX = methotrexate, IV = minn ġol-vina, SC = minn taht il-ġilda, IT = intrathecal, PO = orali, IM = intramuskulari, ARA-C = cytarabine, CPM = cyclophosphamide, VCR = vincristine, DEX = dexamethasone, DAUN = daunorubicin, 6-MP = 6-mercaptopurine, E.Coli L-ASP = L-asparaginase, PEG-ASP = PEG asparaginase, MESNA= 2-mercaptoethane sulfonate sodium, iii= jew sa meta l-livell MTX ikun < 0.1 µM, q6h = kull 6 sigħat, Gy= Gray

L-istudju AIT07 kien studju f' fazi II/III multiċentriku, *open-label*, randomizzat li kien jinkludi 128 pazjent (1 sa < 18-il sena) ttrattati b' imatinib flimkien ma' kemoterapija. Tagħrif dwar is-sigurtà minn dan l-istudju jidher li hu skont il-profil ta' sigurtà ta' imatinib f' pazjenti b' Ph+ ALL.

Ph+ ALL li jirkadi/rifrattorju: Meta imatinib intuża waħdu f' pazjenti b' Ph+ ALL li jirkadi/rifrattorju, irriżulta li, fil-53 mill-411 pazjent li setgħu jiġu evalwati għar-rispons, f' rata ta' rispons ematoloġiku ta' 30% (9% kompleti) u rata ta' rispons ċitoġenetiku maġġuri ta' 23%. (Għal nota, mill-411 pazjent, 353 kienu kurati f' programm ta' aċċess imwessa' mingħajr ma kienet miġbura dejta dwar ir-rispons ewlieni). Il-hin medjan għall-avvanz fil-popolazzjoni globali ta' 411 pazjent b' Ph+ ALL li jirkadi/rifrattorju kienet bejn 2.6 u 3.1 xhur, u s-sopravivenza medja globali fil-401 pazjent li setgħu jiġu evalwati kienet bejn 4.9 u 9 xhur. Id-dejta kienet simili meta kienet analizzata mill-ġdid sabiex tinkludi biss dawk il-pazjenti ta' etajiet minn 55 sena 'l fuq.

Provi kliniċi f' MDS/MPD

L-esperjenza b' imatinib għal din l-indikazzjoni hija limitata hafna u hija bażata fuq rati ta' rispons ematoloġiku u ċitoġenetiku. M'hemmx provi kliniċi li juru benefiċċju kliniku jew zieda fis-sopravivenza. Prova klinika waħda open label, f' hafna ċentri, ta' Fazi II (studju B2225) kien imwettaq billi imatinib kien ittestjat f' popolazzjonijiet diversi ta' pazjenti li jsofru minn mard li jheddu l-hajja assoċjati ma' Abl, Kit jew PDGFR proteini tyrosine kinases. Dan l-istudju kien jinkludi 7 pazjenti b' MDS/MPD li kienu trattati b' imatinib 400 mg kuljum. Tlett pazjenti wrew rispons ematoloġiku komplet (CHR) u pazjent wiehed kellu rispons ematoloġiku parzjali (PHR). Fiż-żmien ta' meta saret l-analizi originali, tlieta mill-erba' pazjenti li kellhom tibdil fil-gene PDGFR żviluppaw rispons ematoloġiku (2 CHR u 1 PHR). L-etajiet ta' dawn il-pazjent kienu bejn 20 u 72 sena.

Inholoq registru ta' osservazzjoni (studju L2401) sabiex tingabar *data* dwar is-sigurtà u l-effikaċja fuq medda ta' żmien fost pazjenti li jbatu minn neoplażmi majeloproliferattivi b'arrangement PGDFR- β u

li kienu ttrattati bi imatinib. It-23 pazjent imsieħba fir-registru ngħataw imatinib f'doża medja kuljum ta' 264 mg (firxa: 100 sa 400 mg) għal tul medju ta' żmien ta' 7.2 snin (firxa minn 0.1 sa 12.7 snin). Minhabba n-natura ta' osservazzjoni ta' dan ir-registru, kien hemm disponibbli *data* ematoloġika, ċitogenetika u molekulari għal 22, 9 u 17 mit-23 pazjent imsieħba, rispettivament. Meta nqisu b'mod konservattiv li l-pazjenti b'*data* nieqsa kienu pazjenti li ma rrispondewx, is-CHR kien osservat f'20/23 (87%) pazjent, is-CCyR f'9/23 (39.1%) pazjent, u l-MR fi 11/23 (47.8%) pazjent, rispettivament. Meta r-rata ta' rispons tinhadem skont il-pazjenti b'mill-inqas evalwazzjoni waħda valida, ir-rata ta' rispons għas-CHR, għas-CCyR u għall-MR kienet ta' 20/22 (90.9%), 9/9 (100%) u 11/17 (64.7%), rispettivament.

Minbarra hekk, 24 pazjent ieħor b'MDS/MPD kienu rappurtati f'13-il pubblikazzjoni. 21 pazjent kienu kurati b'imatinib 400 mg kuljum, waqt it-3 pazjenti l-oħra irċevew doži aktar baxxi. Fi hdxax-il pazjent, tibdil fil-gene PDGFR kien misjub, 9 minnhom kisbu CHR u 1 PHR. L-etajiet ta' dawn il-pazjenti kienu bejn 2 u 79 sena. F'pubblikazzjoni reċenti tagħrif aġġornat minn 6 minn dawn il-11 il-pazjent habbar li dawn il-pazjenti kollha baqgħu taħt kontroll (medda bejn 32-38 xahar). L-istess pubblikazzjoni rappurtat dejta fuq żmien twil ta' follow-up minn 12 pazjenti b'MDS/MPD b'tibdil fil-gene PDGFR (5 pazjenti minn studju B2225). Dawn il-pazjenti irċevew imatinib għal medjan ta' 47 xahar (medda 24 jum-60 xahar). F'6 minn dawn il-pazjenti, il-follow-up issa jaqbeż l-4 snin. Hdxax il-pazjent kisbu CHR malajr, għaxra kellhom fejqan għal kollox mill-abnormalitajiet ċitogenetiċi u tnaqqis jew tnehhija tat-transcripts ta' fużjoni kif imkejla mill-RT-PCR. Risponsi ematoloġiċi u ċitogenetiċi inzammu għall-medja ta' 49 xahar (medda bejn 19 u 60) u 47 xahar (medda 16-59), rispettivament. Is-sopravivenza globali hija 65 xahar minn meta saret id-dijanjosji (medda 25-234). L-użu ta' imatinib f'pazjenti li ma jkollhomx traslokazzjoni ġeneralment ma tirriżulta fl-ebda titjeb.

M'hemmx provi kkontrollati fost pazjenti pedjatriċi b'MDS/MPD. Kienu rappurtati 5 pazjenti b'MDS/MPD b'assoċjazzjoni ma' riarranġamenti tal-gene PDGFR f'4 pubblikazzjonijiet. L-età ta' dawn il-pazjenti kienet minn 3 xhur sa 4 snin u imatinib ingħata f'doża ta' 50 mg kuljum jew f'doži li jvarjaw minn 92.5 sa 340 mg/m² kuljum. Il-pazjenti kollha kellhom rispons ematoloġiku, rispons ċitogenetiku u/jew rispons kliniku shiħ.

Provi Kliniċi f'HES/CEL

Prova klinika waħda open label, f'hafna ċentri, ta' Fazi II (studju B2225) kien imwettaq billi imatinib kien ittestjat f'popolazzjonijiet diversi ta' pazjenti li jsofru minn mard li jheddu l-hajja assoċjati ma' Abl, Kit jew PDGFR proteini tyrosine kinases. Dan l-istudju kien jinkludi 14 pazjenti b'HES/CEL li kienu trattati b'imatinib minn 100 mg sa 1,000 mg kuljum. 162 pazjent ieħor b'HES/CEL, rappurtati f'35 rapporti ta' każijiet u serje ta' każijiet li ġew publikati irċevew imatinib b'doži bejn 75 mg sa 800 mg kuljum. Abnormalitajiet ċitogenetiċi kienu evalwati f'117 mill-popolazzjoni kollha ta' 176 pazjent. F'61 minn dawn il-117 pazjent FIP1L1-PDGFR α fusion kinase kien identifikat. Erba' pazjenti oħra instabu positivi għal FIP1L1-PDGFR α f'3 rapporti oħra li ġew publikati. Il-65 pazjenti kollha li kienu positivi għal FIP1L1-PDGFR α fusion kinase kisbu CHR li nżamm għal xhur (medda bejn 1+ sa 44+ xhur ċensurati fil-hin meta ġew rappurtati). Hekk kif rappurtat f'pubblikazzjoni riċenti, 21 minn dawn is-65 pazjent kisbu wkoll remissjoni kompleta molekulari b'follow-up medju ta' 28 xahar (medda 13-67 xahar). L-etajiet ta' dawn il-pazjenti kienu bejn 25 u 72 sena. Minbarra hekk, titjeb fis-sintomoloġija u abnormalitajiet oħrajn fil-funzjoni ħażina tal-organi kienu rappurtati mill-investigaturi fir-rapporti ta' dawn il-każijiet. Titjeb kienu rappurtati fis-sistemi kardijaċi, nervużi, ġilda/tessut ta' taħt il-ġilda, respiratorju/toraċiku/medjastinali/muskolu-skeletrali/ *connective tissue*/vaskulari, u gastro-intestinali.

M'hemmx provi kkontrollati fost pazjenti pedjatriċi b'HES/CEL. Kienu rappurtati 3 pazjenti b'HES u CEL b'assoċjazzjoni ma' riarranġamenti tal-gene PDGFR fi 3 pubblikazzjonijiet. L-età ta' dawn il-pazjenti kienet minn sentejn sa 16-il sena u imatinib ingħata f'doża ta' 300 mg/m² kuljum jew f'doži li jvarjaw minn 200 sa 400 mg kuljum. Il-pazjenti kollha kellhom rispons ematoloġiku, rispons ċitogenetiku u/jew rispons molekulari shiħ.

Studji kliniċi f'DFSP

Prova klinika waħda ta' Fazi II, open label, f'hafna ċentri (studju B2225) kien imwettaq b'12-il pazjent b'DFSP kurata b'imatinib 800 mg kuljum. L-etajiet tal-pazjenti kienu bejn 23 u

75 sena; DFSP kien metastatiku, reġa' hareġ fil-post wara li kien tneħħa b'operazzjoni, u kien meqjus li aħjar ma jergax issir operazzjoni oħra ta' tneħħija fil-hin tad-dhul fl-istudju. L-evidenza primarja tal-effikaċja kienet bazata fuq rati ta' rispons oġġettivi. Mit-12-il pazjent rekrutat, 9 wrew rispons, wiehed komplet u 8 parzjali. Wara, tlieta minn dawk li wrew rispons parzjali tneħħitilhom il-marda permezz ta' operazzjoni. It-terapija fi studju B2225 damet medja ta' 6.2 xhur, l-aktar li damet kienet 24.3 xhur. 6 pazjenti oħra b'DFSP kurati b'imatinib kienu rappurtati f'5 rapporti dwar każijiet, b'etajiet li jvarjaw minn 18-il xahar sa 49 sena. Il-pazjenti adulti rappurtati fil-pubblikazzjoni kienu kurati jew b'400 mg (4 każijiet) jew 800 mg (każ 1) imatinib kuljum. Il-pazjent pedjatriku rċieva 400 mg/m²/kuljum, u wara kien mizjud għal 520 mg/m²/kuljum. 5 pazjenti wrew rispons, 3 komplet u 2 parzjali. Il-tul medjan tat-terapija tal-pubblikazzjoni kien ivarja bejn 4 gimgħat u aktar minn 20 xahar. It-translokazzjoni t(17:22)(q22;q13), jew il-prodott tal-gene tiegħu, instab fil-pazjenti kollha li wrew rispons għall-kura b'imatinib.

M'hemmx provi kkontrollati fost pazjenti pedjatriċi b'DFSP. Kienu rrappurtati 5 pazjenti b'DFSP u b'assoċjazzjoni ma' riarrangamenti tal-gene PDGFR fi 3 publikazzjonijiet. L-età ta' dawn il-pazjenti kienet minn trabi tat-twelid sa 14-il sena u imatinib ingħata f'doża ta' 50 mg kuljum jew f'doži li jvarjaw minn 400 sa 520 mg/m² kuljum. Il-pazjenti kollha kellhom rispons parzjali u/jew shiħ.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetiċi ta' imatinib

Il-farmakokinetiċi ta' imatinib kienu stmati għal dożaġġ li jvarja minn 25 sa 1,000 mg. Il-profilu farmakokinetiċi fil-plażma kienu analizzati fl-1 jum u jew fis-7 jum jew inkella fit-28 jum, sakemm il-konċentrazzjonijiet fil-plażma kienu laħqu stat fiss.

Assorbiment

Il-biodisponibilità assoluta medja għal imatinib hija ta' 98%. Il-varjabilità minn pazjent għall-iehor tal-livelli tal-AUC ta' imatinib fil-plażma wara li tkun ingħatat doża mill-ħalq, kienet kbira. Meta ingħata fl-istess hin ma' ikla li kien fiha hafna xaham, ir-rata li biha imatinib ġie assorbit tnaqqset b'ammont minimu (tnaqqis bi 11% fis-C_{max} u titwil tat-t_{max} b' 1.5 sigħat), bi tnaqqis żgħir fl-AUC (7.4%) meta mqabbla ma' dawk ta' pazjenti sajmin. L-effett ta' operazzjonijiet gastro-intestinali li jkunu saru fl-imghoddi fuq l-assorbiment tal-medicina ma ġewx investigati.

Distribuzzjoni

F'konċentrazzjonijiet ta' imatinib li kienu klinikament rilevanti, l-irbit mal-proteini tal-plażma kien ta' xi 95% bazati fuq esperimenti li saru *in vitro*, l-aktar mal-albumina u ma' alpha acid glycoprotein, bi ftit li xejn irbit mal-lipoprotein.

Bijotrasformazzjoni

Il-metabolu ewlieni fiċ-ċirkolazzjoni li jirriżulta mill-metabolizmu ta' imatinib fil-bniedem huwa d-derivat ta' N-demethylated piperazine, li *in vitro* għandu saħħa daqs is-sustanza oriġinali. L-AUC tal-plażma għal dan il-metabolu kienet biss 16% tal-AUC għal imatinib.

Imatinib u l-metabolu N-demethyl flimkien kienu jghoddu għal xi 65% tar-radjuattività fiċ-ċirkolazzjoni (AUC_(0-48h)). Ir-radjuattività l-oħra fiċ-ċirkolazzjoni kienet minħabba numru ta' metaboli minuri.

Ir-riżultati *in vitro* wrew li CYP3A4 kienet l-enzima principali fil-bniedem tat-tip P450 li tikkatalizza l-biotrasformazzjoni ta' imatinib. Minn fost għadd ta' medikazzjonijiet li jistgħu jingħataw fl-istess hin (acetaminophen, aciclovir, allopurinol, amphotericin, cytarabine, erythromycin, fluconazole, hydroxyurea, norfloxacin, penicillin V), kienu biss erythromycin (IC₅₀ 50 µM) u fluconazole (IC₅₀ 118 µM) li inibixxew il-metabolizmu ta' imatinib b'mod li seta' kellu xi relevanza klinika.

Ir-riżultati *in vitro* wrew li imatinib jinibixxi b'mod kompetittiv lis-sustanzi markaturi li fuqhom jaħdmu l-enzimi CYP2C9, CYP2D6 u CYP3A4/5. Il-valuri K_i fil-mikrosomi tal-fwied tal-bniedem kienu 27, 7.5 u 7.9 µmol/l, rispettivament. L-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' imatinib fil-

pazjenti jvarjaw minn 2-4 $\mu\text{mol/l}$, u għaldaqstant huwa possibbli li jinibixxi l-metabolizmu permezz ta' CYP2D6 u/ jew CYP3A4/5 ta' mediċini li jinghataw fl-istess hin miegħu. Imatinib ma fixkilx il-biotrasformazzjoni ta' 5-fluorouracil, izda inibixxa l-metabolizmu ta' paclitaxel billi inibixxa b' mod kompetittiv lill-CYP2C8 ($K_i=34.7 \mu\text{M}$). Dan il-valur ta' K_i huwa bill-wisq oghla mill-livelli ta' imatinib mistennija li jkunu fil-plażma tal-pazjenti, u għaldaqstant mhux mistenni li jkun hemm interazzjoni meta jew 5-fluorouracil jew paclitaxel jinghataw flimkien ma' imatinib.

Eliminazzjoni

Mill-ammont ta' sustanza(i) li kien(u) rkuprat(i) wara doża mill-halq ta' imatinib immarkat bil- ^{14}C , bejn wiehied u iehor 81% tad-doża kienet irkuprata fi żmien 7 ijiem fl-ippurgar (68% tad-doża) u fl-awrina (13% tad-doża). 25% tad-doża ta' imatinib kienet eliminata fil-forma mhux mibdula (5% fl-awrina, 20% fl-ippurgar) u l-bqija kienu tneħhew bhala sustanzi li jirriżultaw mill-metabolizmu.

Farmakokinetiċi tal-plażma

Wara li l-mediċina nġhatat mill-halq lil numru ta' voluntiera li kienu f' saħħithom, it- $t_{1/2}$ kien ta' bejn wiehied u iehor 18-il siegħa, u dan jissuġerixxi li doża ta' darba kuljum hija xierqa. L-AUC medja tiżdied b' mod linjari ma' zieda fid-doża, u z-zieda fl-AUC medja hija wkoll proporzjonali għad-doża f' dozi ta' bejn 25-1,000 mg ta' imatinib mill-halq. Ma kien hemm l-ebda bidla fil-farmakokinetiċi ta' imatinib meta nġhataw dozi ripetuti, u kien hemm akkumulazzjoni ta' 1.5-2.5-il darba fl-istat fiss meta d-doża inġhatat darba kuljum.

Farmakokinetiċi tal-popolazzjoni

Skont analiżi tal-farmakokinetiċi tal-grupp ta' pazjenti b' CML, kien hemm effett żgħir tal-età fuq il-volum ta' distribuzzjoni (zieda ta' 12% f' pazjenti li għandhom > 65 sena). Dan l-effett mhux mahsub li hu klinikament sinifikanti. L-effett tal-piż tal-ġisem fuq il-clearance ta' imatinib huwa tali li f' pazjent li jiżen 50 kg il-clearance medja mistennija tkun 8.5 l/siegħa, filwaqt li f' pazjent ta' 100 kg il-clearance titla' għal 11.8 l/siegħa. Dawn l-effetti mhumieq meqjusa qawwiya biżżejjed biex jiġġustifikaw xi aġġustament tad-doża li jkun bbażat fuq il-piż tal-ġisem f' kilogrammi. Il-farmakokinetiċi ta' imatinib huma l-istess fin-nisa u fl-irġiel.

Farmakokinetiċi fit-tfal

Bħal fl-adulti, imatinib kien assorbit malajr wara li nġhata mill-halq lill-pazjenti pedjatriċi fi studju ta' fażi I u ta' fażi II. Dozi ta' 260 u 340 $\text{mg/m}^2/\text{jum}$ kisbu l-istess esponiment, rispettivament, bħalma jkun hemm fl-adulti b' dozi ta' 400 mg u 600 mg. Meta ġew imqabbla l-AUC₍₀₋₂₄₎ fit-8 jum u fl-1 jum fl-livell ta' doża ta' 340 $\text{mg/m}^2/\text{jum}$, instab li l-mediċina kienet akkumulat b' 1.7-il darba wara dozi ripetuti ta' darba kuljum.

Skont gabra ta' analiżi farmakokinetika fost il-popolazzjoni ta' pazjenti pedjatriċi b' disturbi ematologiċi (CML, PH+ALL, jew disturbi ematologiċi oħrajn ittrattati b' imatinib), it-tneħħija ta' imatinib tiżdied skont l-erja tas-superfċje tal-ġisem (BSA). Wara korrezzjoni tal-effett tal-BSA, demografiċi oħrajn bħall-età, il-piż u l-indiċi tal-massa tal-ġisem ma kellhomx effetti sinifikanti klinikament fuq l-espożizzjoni ta' imatinib. L-analiżi kkonfermat li l-espożizzjonijiet ta' imatinib f' pazjenti pedjatriċi mogħtija 260 mg/m^2 darba kuljum (mhux aktar minn 400 mg darba kuljum) jew 340 mg/m^2 darba kuljum (mhux aktar minn 600 mg darba kuljum) kienu l-istess bħal daww f' pazjenti adulti li nġhataw 400 mg jew 600 mg imatinib darba kuljum.

Indeboliment fil-funzjoni tal-organi

Imatinib u s-sustanzi li jirriżultaw mill-metabolizmu tiegħu ma jitneħhewx mill-kliewi f' xi ammonti li huma sinifikanti. Pazjenti li jsofru minn indeboliment tal-kliewi hafif u moderat jidher li jkollhom esponiment akbar milli f' pazjenti b' funzjoni normali tal-kliewi. Iż-zieda tkun bejn 1.5-il darba għal darbtejn akbar, li tikkorrispondi għal zieda ta' 1.5-il darba fl-AGP tal-plasma, li miegħu imatinib jintrabat bil-qawwa. Il-clearance tal-mediċina hielsa ta' imatinib hija probabbli simili bejn pazjenti li jkollhom indeboliment tal-kliewi u daww b' funzjoni tal-kliewi normali, peress li l-eliminazzjoni renali tirrappreżenta mezz ta' eliminazzjoni minuri għal imatinib (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Għalkemm ir-riżultati tal-analiżi farmakokinetika wriet li hemm varjazzjoni konsiderevoli bejn is-suġġetti, il-medja tal-esponiment għal imatinib ma żdiedetx fil-pazjenti li kellhom gradi varji ta'

funzjonijiet hżiena tal-fwied meta mqabbla ma' pazjenti b' funzjoni tal-fwied normali (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 4.8).

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

Il-profil tas-sigurtà ta' imatinib, qabel l-użu kliniku, kien stmat fil-firien, fil-klieb, f'xadini u fil-fniek.

Studji fuq l-effett tossiku minn dozi ripetuti wrew xi tibdil ematologiku, hafif sa moderat, fil-firien, fil-klieb u fix-xadini, flimkien ma' xi effetti fuq il-mudullun fil-firien u fil-klieb.

Il-fwied jidher li kien organu li jintlaqat mill-medicina fil-firien u fil-klieb. Kien hemm zidiet żgħar għal moderati fil-livelli tat-transaminases u kien hemm xi tnaqqis żgħir fil-livelli tal-kolesterol, tat-triglycerides, proteini totali, u tal-albumina fiż-żewġ speċi. Ma kienx hemm tibdil isto-patologiku fil-fwied tal-far. Fi klieb li kienu kurati għal ġimghatejn kien hemm effett tossiku qawwi fuq il-fwied, b'żieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied, nekrozi taċ-ċelluli tal-fwied, nekrozi tat-tubu tal-bajl, u iperplazja tat-tubu tal-bajl.

F'xadini li kienu hađu l-kura għal ġimghatejn kien hemm effett tossiku fuq il-kliwi, b'mineralizzazzjoni fokali u twessigh tat-tubi ż-żgħar tal-kliwi u nefrozi tubulari. Kien hemm zidiet fil-livelli tan-nitroġenu tal-ureja fid-demmu u tal-kreatinina f'hafna minn dawn l-animalli. Fil-firien, kien hemm iperplazja tal-epitelju transizzjonali fil-papilla renali u fil-bużżieqa tal-awrina meta ntuzaw dozi ta' ≥ 6 mg/kg fl-istudju li sar fuq 13-il ġimgha, minghajr ma kien hemm xi tibdil fil-parametri tas-serum jew tal-awrina. Kien hemm rata oghla ta' infezzjonijiet opportunistiċi meta imatinib inghata fit-tul.

Fi studju li sar fuq ix-xadini, fuq 39-il ġimgha, ma ġiex stabbilit in-NOAEL (livell fejn ma jkunux osservati effetti avversi), bl-aktar doża baxxa ta' 15 mg/kg, li tigi bejn wiehed u iehor terz tal-ogħla doża possibbli fil-bniedem li hija 800 mg jekk wiehed jibbażaha fuq l-erja tas-superfiċje tal-ġisem. Il-kura wasslet biex infezzjonijiet tal-malarja li s-soltu jkunu mrażżna f'dawn l-animalli, minnflok ikomplu jihzienu.

Imatinib ma kienx meqjus li kellu effett ġenotossiku meta ġie ttestjat f'assay ta' ċelluli ta' batterji *in vitro* (test Ames), u f'assay ta' ċelluli mammiferi *in vitro* (limfoma fil-ġurdien) u f'test *in vivo* fuq il-mikronukleju fil-far. F'analizi *in vitro* għal klastoġenicità (aberrazzjoni tal-kromosomi), li saret fuq ċelluli mammiferi (l-ovarju tal-hamster Ċiniz) irriżulta li imatinib kellu effett tossiku fuq il-ġeni fil-presenza ta' attivazzjoni metabolika. Żewġ sustanzi li huma intermedjarji fil-proċess tal-manifattura, u li jinstabu wkoll fil-prodott finali, jirriżulta li jwasslu għal tibdil ġenetiku, skont l-assayi Ames. Fl-assay fuq il-limfoma fil-ġurdien, wiehed minn dawn l-intermedjarji kien pożittiv ukoll.

Fi studju fuq il-fertilità, f'firien ta' sess maskili li ngħataw il-medicina għal 70 jum qabel ma tghammru, irriżulta li kien hemm tnaqqis fil-piż tat-testikoli u tal-epididimu u anke tnaqqis fil-perċentwal ta' sperma b'mobilità tajba, meta ntuzat doża ta' 60 mg/kg, li hi bejn wiehed u iehor ekwivalenti għall-ogħla doża klinika possibbli ta' 800 mg/jum, jekk wiehed iqis l-erja tas-superfiċje tal-ġisem. Dan ma rriżultax meta d-dozi li ntuzaw kienu ta' ≤ 20 mg/kg. Kien hemm ukoll xi tnaqqis żgħir sa moderat fil-produzzjoni tal-isperma, fil-kelb, b'dozi mill-halq ta' ≥ 30 mg/kg. Meta firien tas-sess femminili ngħataw il-kura minn 14-il jum qabel ma tghammru sas-6 jum tat-tqala, ma kien hemm l-ebda effett fuq it-tghammir jew fuq in-numru ta' firien li harġu tqal. B'doża ta' 60 mg/kg, il-firien tas-sess femminili kellhom numru sinifikanti ta' feti li ntilfu wara l-impjant tal-bajda u numru iżgħar ta' feti hajjin. Ma kienx hemm l-istess effett meta d-dozi kienu ≤ 20 mg/kg.

Fi studju fuq l-effett li trament mill-halq jista' jkollu fuq l-iżvilupp kemm qabel kif ukoll wara t-twelid fil-far, kien hemm tisfija hamra mill-vagina f'dak il-grupp li ha doża ta' 45 mg/kg/jum u dan gara jew fl-14-il jum jew fil-15-il jum tat-tqala. Bl-istess doża, n-numru ta' wild li twieldu mejtin kif ukoll in-numru ta' dawk li mietu fil-jiem bejn 0-4 wara t-twelid, kienu oghla. B'doża tal-istess livell, il-piżijiet medji tal-wild F₁, kienu inqas mit-twelid sa ma kellhom jinqatlu, u n-numru ta' boton li laħqu l-kriterju tas-separazzjoni tal-prepuzju kien ukoll kemm kemm inqas. Il-fertilità tal-grupp F₁ ma kienetx affettwata, filwaqt li n-numru ta' feti li naqsu mill-piż żdied u numru iżgħar ta' feti baqgħu

hajjin b' doża ta' 45 mg/kg/jum. Il-livell li fih ma kienx hemm effett kemm fl-ommijiet kif ukoll fil-generazzjoni F₁ kien ta' 15 mg/kg/jum (kwart tal-oghla doża possibbli fil-bniedem, li hija 800 mg).

Imatinib kellu effett teratoġeniku fil-far, meta nġhata fiż-żmien l-organogenesi f' doži ta' ≥ 100 mg/kg, li jiġu bejn wiehed u iehor ekwivalenti għall-oghla doża klinika ta' 800 mg/jum, jekk wiehed jikkunsidra l-erja tas-superfiċje tal-gisem. L-effetti teratoġeniċi kienu jinkludu *exencephaly* jew *encephalocele*, u assenza/daqs iżgħar tal-għadam tal-għbin u assenza tal-għadam parjetali. Dawn l-effetti ma dehrux b' doži ta' ≤ 30 mg/kg.

Ma kien identifikat l-ebda organu mmirat ġdid fl-istudju dwar l-effett tossiku fuq l-iżvilupp f' firien ta' età żgħira (jum 10 sa 70 wara t-twelid) meta mqabbel ma' organi mmirati magħrufa f' firien adulti. Fl-istudju dwar l-effett tossiku fil-minorenni, effetti fuq it-tkabbir, dewmien fil-ftuh vaġinali u s-separazzjoni tal-prepuzju kienu osservati f' madwar 0.3 sa darbtejn l-esponiment pedjatriku medju fl-oghla doża rrakkomandata ta' 340 mg/m². Barra minn hekk, mortalità kienet osservata f' annimali minorenni (madwar il-faži tal-ftim) f' madwar darbtejn l-esponiment pedjatriku medju fl-oghla doża rrakkomandata ta' 340 mg/m².

Fi studju dwar l-effett kanċerogenu fil-far li dam sentejn, meta imatinib inġhata b' 15, 30 u 60 mg/kg/jum wassal għal tnaqqis statistikament sinifikanti fit-tul tal-ħajja tal-firien maskili b' 60 mg/kg/jum u fil-firien femminili b' ≥ 30 mg/kg/jum. Eżami istopatoloġiku tad-dixxendenti wera kardjomijopatija (iż-żewġ sessi), avvanz ta' nefropatija kronika (firien femminili) u papilloma tal-glandola tal-prepuzju bhala il-kawża prinċipali tal-mewt jew għax kellhom jinqatlu. L-organi li ntlqatu b' tibdil neoplastiku kienu l-kliewi, il-bużżieqa tal-awrina, l-uretra, il-glandoli prepuzzjali u tal-klitoris, l-imsaren iż-żgħar, il-glandoli tal-paratajrojđ, il-glandoli adrenali u l-istonku mingħajr glandoli.

Papilloma/karċinoma tal-glandola tal-prepuzju/klitoris deħru mat-30 mg/kg/jum 'l quddiem, li jiġi madwar 0.5 jew 0.3-il darba tal-esponiment ta' kuljum fil-bniedem (bażat fuq l-AUC) b' 400 mg/jum jew 800 mg/jum, rispettivament, u 0.4-il darba l-esponiment fit-tfal (bażat fuq l-AUC) b' 340 mg/m²/jum. Il-livell fejn ma jkunx osservat effett (NOEL) kien 15 mg/kg/jum. L-adenoma/karċinoma tal-kliewi, il-bużżieqa tal-awrina u papilloma tal-uretra, l-adenokarċinomi tal-imsaren, l-adenomi tal-glandoli paratajrojđ, it-tumuri benini u malinni tal-mudullun tal-glandoli adrenali u tal-papillomi/karċinomi tal-istonku mingħajr il-glandoli deħru b' 60 mg/kg/jum, li jiġu madwar 1.7-il darba jew darba 1 l-esponiment ta' kuljum fil-bniedem (bażat fuq l-AUC) b' 400 mg/jum jew 800 mg/jum, rispettivament, u 1.2-il darba l-esponiment ta' kuljum fit-tfal (bażat fuq l-AUC) b' 340 mg/m²/jum. Il-livell fejn ma jkunx osservat effett (NOEL) kien 30 mg/kg/jum.

Il-mekkanizmu u r-rilevanza ta' dawn is-sejbiet fl-istudju ta' karċinoma fil-far għall-bnedmin għadhom ma ġewx iċċarati.

Lezjonijiet mhux neoplastiċi li ma kienux identifikati fi studji ta' qabel l-użu kliniku kienu s-sistema kardjovaskolari, il-pankreas, l-organi endokrini u s-sniien. L-aktar bidliet importanti kienu ipertrofija kardijaka u dilatazzjoni li wasslu għal sinjali ta' insuffiċjenza tal-qalb f' xi annimali.

Is-sustanza attiva imatinib turi riskju ambjentali għall-organizmi tas-sediment.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Hypromellose 6 cps (E464)

Microcrystalline cellulose pH 102

Crospovidone

Silica colloidal, anhydrous

Magnesium stearate

Il-kisja tal-pillola

Hypromellose 6 cps (E464)

Talc (E553b)

Polyethylene glycol

Iron oxide, yellow (E172)

Iron oxide, red (E172)

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Folji tal-PVC/PVdC/Alu

24 xahar.

Folji Alu/Alu

Sentejn

6.4 Prekwazjonijiet speċjali għall-ħażna

Folji tal-PVC/PVdC/Alu

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C.

Folji Alu/Alu

Dan il-prodott mediċinali ma għandu bżonn l-ebda kundizzjoni speċjali għall-ħażna..

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

Imatinib Accord 100 mg pilloli miksija b'rita

Folji tal-PVC/PVdC/Alu jew Alu/Alu.

Pakketti fihom 20, 60, 120 jew 180 pillola miksija b'rita.

Barraminhekk, Imatinib Accord 100 mg pilloli huma disponibbli f'folji ta' doża waħda perforati tal-PVC/PVdC/Alu f'pakketti b'daqs ta' 30x1, 60x1, 90x1, 120x1 jew 180x1 pillola miksija b'rita.

Imatinib Accord 400 mg pilloli miksija b'rita

Folji tal-PVC/PVdC/Alu jew Alu/Alu.

Pakketti fihom 10, 30, jew 90 pillola miksija b'rita.

Barraminhekk, Imatinib Accord 100 mg pilloli huma disponibbli f'folji ta' doża waħda perforati tal-PVC/PVdC/Alu f'pakketti b'daqs ta' 30x1, 60x1 jew 90x1 pillola miksija b'rita.

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

6.6 Prekwazjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

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

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow

Middlesex, HA1 4HF
Ir-Renju Unit

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

Imatinib Accord 100 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/13/845/001-004

EU/1/13/845/005-008

EU/1/13/845/015-019

Imatinib Accord 400 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/13/845/009-011

EU/1/13/845/012-014

EU/1/13/845/020-022

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

01-07-2013

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

- A. MANIFATTUR 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 EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Accord Healthcare Limited
Sage House
319 Pinner Road
North Harrow
Middlesex, HA1 4HF
Ir-Renju Unit

Pharmacare Premium Ltd
HHF 003, Hal Far Industrial Estet,
Birzebbugia, BBG 3000, Malta

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

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**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali li huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l'Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwlunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq ilportal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

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

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

Mhux applikabbli.

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA GHALL-FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Imatinib Accord 100 mg pilloli miksija b'rita

Imatinib

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg imatinib (bhala mesilate)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

20 pillola miksija b'rita
60 pillola miksija b'rita
120 pillola miksija b'rita
180 pillola miksija b'rita
30x1 pillola miksija b'rita
60x1 pillola miksija b'rita
90x1 pillola miksija b'rita
120x1 pillola miksija b'rita
180x1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Uża biss kif jghidlek it-tabib.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Għall-folji tal-PVC/PVdC/Alu
Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C.

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

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

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow
Middlesex, HA1 4HF
Ir-Renju Unit

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

EU/1/13/845/001-004
EU/1/13/845/005-008
EU/1/13/845/015-019

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Imatinib Accord 100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

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

Folja

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Imatinib Accord 100 mg pilloli miksija b'rita

Imatinib

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

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA GHALL-FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Imatinib Accord 400 mg pilloli miksija b'rita
Imatinib

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

Kull pilloli miksija b'rita fiha 400 mg imatinib (bħala mesilate)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

10 pilloli miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita
30x1 pillola miksija b'rita
60x1 pillola miksija b'rita
90x1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Uża biss kif jghidlek it-tabib.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Għall-folji tal-PVC/PVdC/Alu
Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

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

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

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow
Middlesex, HA1 4HF
Ir-Renju Unit

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

EU/1/13/845/009-011
EU/1/13/845/012-014
EU/1/13/845/020-022

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Imatinib Accord 400 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

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

Folja

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Imatinib Accord 400 mg pilloli miksija b'rita
Imatinib

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

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Imatinib Accord 100 mg pilloli miksija b'rita

Imatinib Accord 400 mg pilloli miksija b'rita

Imatinib

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, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tghaddiha 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, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Imatinib Accord u għalxiex jintuza

Imatinib Accord huwa medicina li fih is-sustanza attiva imatinib. Din il-medicina taħdem billi tinibixxi t-tkattir ta' ċelloli abnormali fil-mard imniżżel hawn taħt. Dawn jinkludi xi tipi ta' kanċer.

Imatinib Accord huwa kura għall-adulti u t-fal għal-:

- **Lewkimja majelojd kronika (CML).** Il-lewkemja hija kanċer taċ-ċelloli bojod tad-demm. Dawn iċ-ċelloli bojod issoltu jgħinu lill-ġisem biex jiġġieled l-infezzjonijiet. Lewkimja majelojd kronika hija forma ta' lewkimja fejn iċ-ċelloli bojod (li jissejhu majelojd), jibdedw jtkattru mingħajr kontroll.
- **Lewkimja limfoblastika akuta pożittiva għall-kromosoma ta' Filadelfja (Ph-pożittiva ALL).** Il-lewkimja hija kanċer taċ-ċelluli bojod tad-demm. Dawn iċ-ċelloli bojod issoltu jgħinu lill-ġisem biex jiġġieled l-infezzjonijiet. Lewkimja limfoblastika akuta hija forma ta' lewkimja li fiha ċerti ċelluli bojod abnormali (li jissejhu limfoblasts) jibdedw jtkattru mingħajr kontroll. Imatinib Accord jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli.

Imatinib Accord huwa kura f'adulti għal-:

- **Mard majelodisplastiku/majeloproliferattiv (MDS/MPD).** Dawn huma grupp ta' mard tad-demm li bihom iċ-ċelluli tad-demm jibdedw jtkattru mingħajr kontroll. Imatinib Accord jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli f'xi sottotipi ta' dawn il-mard.
- **Sindrome iperezinofilika (HES) u/jew Lewkimja eżinofilika kronika (CEL).** Dawn huma mard tad-demm li bihom ftit miċ-ċelluli bojod tad-demm (li jissejhu eżinofils) jibdedw jtkattru mingħajr kontroll. Imatinib Accord jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli f'xi sottotipi ta' dawn il-mard.
- **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** DFSP huwa kanċer tat-tessut ta' taħt il-ġilda li fih xi ċelluli jibdedw jtkattru mingħajr kontroll. Imatinib Accord jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli.

Fil-bqija ta' dan il-fuljett ser nużaw l-abbrevjazzjonijiet meta nitkellmu dwar dawn il-mard.

Jekk għadek xi mistoqsijiet dwar kif jahdem Imatinib Accord jew għala din il-medicina giet ordnata lilek, staqsi lit-tabib tiegħek.

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

Imatinib Accord jista' jiġi ordnat lilek biss minn tabib li għandu esperjenza fil-medicini għall-kura ta' tipi ta' kanċer tad-demem jew tumuri solidi.

Segwi sewwa l-istruzzjonijiet tat-tabib tiegħek anke jekk il-pariri tiegħu jkunu differenti mit-tagħrif ġenerali li hawn f'dan il-fuljett.

Tihux Imatinib Accord:

- jekk inti allergiku għal imatinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Jekk dan japplika għalik, **għid lit-tabib tiegħek mingħajr ma tiehu Imatinib Accord.**

Jekk taħseb li int tista' tkun allergiku/a iżda m'intix ċert/a, staqsi lit-tabib tiegħek għal parir.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Imatinib Accord:

- jekk tbatu jew kont xi darba tbatu minn problemi fil-fwied, fil-kliewi jew fil-qalb.
- jekk qed tiehu l-medicina b'levothyroxine minhabba li tnehhietlek it-tajrojd.
- jekk qatt kellek jew jekk issa jista' jkun li għandek l-infezzjoni tal-epatite B. Dan minhabba li Imatinib Accord 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 xi punti minn dawn jgħoddu għalik, **għid lit-tabib qabel tiehu Imatinib Accord.**

Waqt il-kura b'Imatinib Accord, għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk iżżid malajr hafna fil-piz. Imatinib Accord jista' jikkawza ż-żamma ta' fluwidi fil-ġisem tiegħek (żamma severa ta' fluwidi).

Waqt li tkun qed tiehu Imatinib Accord, it-tabib se jiċċekkja b'mod regolari sabiex jara jekk il-medicina tkunx qed taħdem. Ser jittihdulek ukoll testijiet tad-demem u jiżnuk b'mod regolari.

Tfal u adolexxenti

Imatinib Accord huwa wkoll kura għal tfal b'CML. M'hemm esperjenza fi tfal taht is-sentejn li jsofru b'CML. Hemm esperjenza limitata fi tfal li jsofru minn Ph-pozittiva ALL u esperjenza limitata hafna fi tfal b'MDS/MPD, DFSP u HES/CEL.

Xi tfal u zgħażaġh mogħtija Imatinib Accord jistgħu jikbru aktar bil-mod milli hu normali. It-tabib se josserva r-rata li biha jkunu qed jikbru waqt il-viżti li jsiru b'mod regolari.

Medicini oħra u Imatinib Accord

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħhar jew tista' tiehu xi medicini oħra, anki dawk mingħajr ricetta (bħal paracetamol) u inkluzi medicini derivati minn hxejjex (bħal *St John's Wort*). Xi medicini jistgħu jtellfu l-effett ta' Imatinib Accord meta jittiehdu flimkien. Jistgħu iżidu jew inaqqsu l-effett ta' Imatinib Accord u jwasslu jew għal zieda fl-effetti sekondarji jew jagħmlu Imatinib Accord inqas effettiv. Imatinib Accord jista' jagħmel l-istess lill-medicini oħra.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża medicini li jimpedixxu l-formazzjoni ta' emboli tad-demem.

Tqala, treddigh u fertilità

- Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

- Imatinib Accord mhuwiex irrakkomandat għal waqt it-tqala sakemm ma jkunx hemm bżonn ċar minhabba li jista' jagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek. It-tabib tiegħek ser jiddiskuti r-riskji possibbli bl-użu ta' Imatinib Accord waqt it-tqala.
- Nisa li jistgħu jorġu tqal għandhom jingħataw parir sabiex jużaw miżuri ta' kontraċezzjoni effettivi meta jkunu qed jirċievu l-kura.
- M'għandekx tredda' meta tkun qed tiehu Imatinib Accord.
- Pazjenti mhassba dwar il-fertilità meta qed jingħataw kura b'Imatinib Accord għandhom jikkonsultaw mat-tabib tagħhom.

Sewqan u thaddim ta' magni

Int jista' jhossok sturdut/a jew imheddel/imheddla jew ikollok vista m'ajpra waqt li tkun qed tiehu din il-medicina . Jekk jiġri dan,, issuqx jew tuża xi għodod jew magni sakemm thossok ahjar mill-ġdid.

3. Kif għandek tiehu Imatinib Accord

It-tabib tiegħek ippreskrivielek Imatinib Accord minhabba li int issofri minn kundizzjoni serja. Imatinib Accord jista' jgħinek tiġġieled din il-kundizzjoni.

Madanakollu, dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Huwa importanti li int tagħmel dan għal tul ta' żmien sakemm jgħidlek it-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Tieqafx milli tiehu Imatinib Accord sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx biex tagħmel hekk. Jekk int ma tistax tiehu l-medicina hekk kif ippreskrivhielek it-tabib jew thoss li m'għandekx iktar bżonnha, ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.

Kemm għandek tiehu Imatinib Accord

Użu fl-adulti

It-tabib għandu jgħidlek eżatt in-numru ta' pilloli ta' Imatinib Accord li għandek tiehu.

- **Jekk qed tiehu kura għal CML:**
Skont il-kundizzjoni tiegħek, id-doża li normalment tibda biha hija ta' jew 400 mg jew ta' 600 mg:
 - **400 mg** li tittiehed bħala 4 pilloli ta' 100 mg jew pillola 1 ta' 400 mg **darba** kuljum
 - **600 mg** li tittiehed bħala 6 pilloli ta' 100 mg jew pillola 1 ta' 400 mg flimkien ma' 2 pilloli **darba** kuljum

Għal CML, it-tabib jista' jżidlek jew inaqqaslek id-doża skont kif tirrispondi għall-kura. Jekk id-doża ta' kuljum tkun ta' 800 mg, (8 pilloli ta' 100 mg jew 2 pilloli ta' 400 mg), għandek tiehu 4 pilloli ta' 100 mg jew pillola 1 ta' 400 mg filgħaxija.

- **Jekk qed tirċievi kura għal Ph-pożittiva ALL:**
Id-doża tal-bidu hija ta' 600 mg li għandha tittiehed bħala 6 pilloli ta' 100 mg jew pillola waħda ta' 400 mg flimkien ma' 2 pilloli ta' 100 mg **darba** kuljum.
- **Jekk qed tirċievi kura għal MDS/MPD:**
Id-doża tal-bidu hija ta' 400 mg li għandha tittiehed bħala 4 pilloli ta' 100 mg jew pillola waħda ta' 400 mg **darba** kuljum.
- **Jekk qed tirċievi kura għal HES/CEL:**
Id-doża tal-bidu hija ta' 100 mg li għandha tittiehed bħala pillola waħda ta' 100 mg **darba** kuljum. It-tabib tiegħek jista' jiddeciedi li jzid id-doża għal 400 mg, li għandha tittiehed bħala 4 pilloli ta' 100 mg jew pillola waħda ta' 400 mg **darba** kuljum, skont kif ikun ir-rispons tiegħek għall-kura.

– **Jekk qed tirċievi kura għal DFSP:**

Id-doża hija ta' 800 mg kuljum (li għandha tittiehed bħala 4 pilloli ta' 100 mg jew pillola waħda ta' 400 mg filgħodu u 4 pilloli ta' 100 mg jew pillola waħda ta' 400 mg filgħaxija).

Użu fit-tfal u fl-adolexxenti

It-tabib għandu jgħidlek in-numru ta' pilloli ta' Imatinib Accord li għandek tagħti lit-tifel jew tifla tiegħek. L-ammont ta' Imatinib Accord jiddependi mill-kundizzjoni tat-tifel jew tifla, mill-piż u t-tul ta' ġismu/ġisimha. Id-doża totali kuljum fit-tfal ma tistax taqbeż it-800 mg b'CML u 600 mg b'Ph+ALL. Il-kura tista' tingħata lit-tifel jew tifla tiegħek f'darba kuljum jew inkella tinqasam f'darbtejn (nofs filgħodu u nofs filgħaxija).

Meta u kif għandek tiehu Imatinib Accord

- **Hu Imatinib Accord mal-ikel.** Dan jgħinek tipprotegi ruhek minn problemi fl-istonku meta tiehu Imatinib Accord.
- **Ibla' l-kapsula shiha b'tazza ilma kbira.**

Jekk ma tkunx tista' tibra' l-pilloli, tista' ddewibhom f'tazza ilma bla gass jew mal-meraq tat-tuffieħ.

- Uża madwar 50 ml għal kull pillola ta' 100 mg jew 200 ml għal kull pillola ta' 400 mg.
- Ħawwad b'kuċċarina sakemm il-pilloli jkunu dabu għal kollox.
- Ladarba l-pillola tkun dabet, ixrob kull ma jkun hemm fit-tazza minnufih. Jista' jkun għad hemm traċċi tal-pillola li ma tkunx dabet fit-tazza

Kemm iddum tiehu Imatinib Accord

Ibqa' hu Imatinib Accord kuljum sakemm jgħidlek it-tabib biex tieqaf.

Jekk tiehu Imatinib Accord aktar milli suppost

Jekk bi żball tiehu aktar pilloli, għid lit-tabib tiegħek **mill-ewwel**. Jista' jkun li jkollok bżonn attenzjoni medika. Hu l-pakkett mediku miegħek.

Jekk tinsa tiehu Imatinib Accord

- Jekk tinsa tiehu doża, hudha hekk kif tiftakar. Madanakollu, jekk ikun kważi wasal il-hin għad-doża ta' wara, aqbeż id-doża li tkun insejt tiehu.
- Imbagħad kompli bl-iskeda normali tiegħek.
- M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Normalment dawn ikunu hfief għal moderati.

Xi effetti sekondarji jistgħu jkunu serji. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi wiehed min dawn li jmiss:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn pazjent wiehed minn kull 10) **jew komuni** (jistgħu jaffettwaw sa pazjent wiehed minn kull 10):

- Zieda tal-piż f'daqqa. Il-kura b'Imatinib Accord tista' tikkawża lill-ġismek iżomm l-ilma (żamma severa ta' fluwidi).
- Sinjali ta' infezzjoni bħal deni, tkexkix ta' bard qawwi, ugiġh fil-grizmejn jew ulċeri fil-ħalq. Imatinib Accord jista' jnaqqaslek in-numru ta' cellulati tad-dememm bojad għalhekk int jista' jaqbddek infezzjonijiet iktar faċilment.
- Jekk ikollok fsada mhux mistennija jew titbenġel (mingħajr ma tkun wegġajt lilek innifsek

qabel).

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa pazjent wiehed minn kull 100) **jew rari** (jistgħu jaffettwaw sa pazjent wiehed minn kull 1,000):

- Uġiġh f' sidrek, qalb thabbat b' mod mhux regolari (sinjali ta' disturbi fil-qalb).
- Soghla, diffikultà fit-tehid tan-nifs jew tweġġa biex tiehu n-nifs (sinjali ta' disturbi fil-pulmun).
- Thoss rasek hafifa, sturdut jew tintilef minn sensik (sinjali ta' pressjoni tad-demmm baxxa).
- Thossok ma tiflahx (nawsja), b' nuqqas ta' aptit, l-awrina tkun skura, il-ġilda jew għajnejk jisfaru (sinjal ta' disturbi fil-fwied).
- Raxx, ġilda hamra bin-nuffati fuq ix-xofftejn, għajnejn, il-ġilda jew il-halq, ġilda titqaxxar, deni, dbabar homor jew vjola mghollija fil-ġilda, hakk, sensazzjoni ta' hruq, johorġu l-ponot (sinjali ta' disturbi fil-ġilda).
- Uġiġh qawwi fl-addome, demm fir-rimettar, fl-ippurgar jew fl-awrina, l-ippurgar ikun iswed (sinjali ta' disturbi gastrointestinali).
- Tnaqqis sever f' kemm tagħmel awrina, ihossok bil-ġhatx (sinjal ta' disturbi fil-kliewi).
- Thossok ma tiflahx (nawsja) bid-dijarea u bir-rimettar, uġiġh fl-addome jew deni (sinjali ta' disturbi fl-imsaren).
- Uġiġh ta' ras qawwi, dgħufija jew paralizi tar-riglejn u d-dirġhajn jew il-wiċċ, tbat biex titkellem, telf mis-sensi f' salt wiehed (sinjali ta' disturbi tas-sistema nervuza bhalma huma fsada jew nefha fl-ghadam tar-ras/fil-mohħ).
- Ġilda pallida, thoss l-għeja u qtugh ta' nifs u jkollok awrina skura (sinjali ta' livelli baxxi ta' ċelluli homor tad-demmm).
- Uġiġh f' għajnejk, jew il-vista tieghek tmur lura, fsada fl-għajnejn.
- Uġiġh f' ġenbek jew tbat biex timxi.
- Swaba ta' saqajk u ta' jdejk imnemnim jew keshin (sinjali tas-sindrome ta' Raynaud).
- Infjammazzjoni f' daqqa tal-ġilda u hmura (sinjali ta' infezzjoni fil-ġilda msejha ċellulite).
- Tbatija biex tisma'.
- Dgħufija fil-muskoli u spażmi b' ritmu tal-qalb abnormali (sinjali ta' bidla fl-ammont ta' potassium fid-demmm tieghek).
- Tbenġil.
- Uġiġh fl-istonku u jhossok ma tiflahx (nawsja).
- Spażmi fil-muskoli bid-deni, awrina hamra fil-kannella, uġiġh jew dgħufija fil-muskoli tieghek (sinjali ta' disturb fil-muskoli).
- Uġiġh pelviku xi kultant flimkien ma' nawżea u rimettar bi fsada vaġinali mhux mistennija, sensazzjoni ta' sturdament jew hass hażin minhabba tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm (sinjali ta' disturb fl-ovarji jew fil-ġuf tieghek).
- Nawsja, qtugh ta' nifs, taħbit tal-qalb irregolari, awrina mčajpra, għeja u/jew skumdità fil-ġogi b' rabta ma' riżultati tal-laboratorju mhux normali (eż. potassju għoli, acidu uriku u livelli ta' kalċju u livelli baxxi ta' fosfru fid-demmm).

Mhux magħruf (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli):

- Tahlita ta' raxx qawwi mifruq, thossok ma tiflahx, deni, livell għoli ta' ċerti ċelluli bojod tad-demmm jew ġilda jew għajnejn sofor (sinjali ta' suffejra) bi qtugh ta' nifs, uġiġh/skumdità fis-sider, tnaqqis sever ta' awrina u thossok bil-ġhatx eċċ. (sinjali ta' reazzjoni allergika relatata mal-kura).
- Indeboliment kroniku tal-kliewi
- Rikorrenza (riattivazzjoni) tal-infezzjoni tal-epatite B meta kellek l-epatite B fil-passat (infezzjoni fil-fwied).

Jekk ikollok kwalunkwe wiehed minn dawn t'hawn fuq, **għid lit-tabib tieghek minnufih.**

Effetti sekondarji oħra jistgħu jinkludu:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn pazjent wiehed minn kull 10):

- Uġiġh ta' ras jew ihossok għajjen/a.

- Tqalligh (nawsja) ,ihossok ma tiflahx (rimettar), dijarrea jew indigistjoni.
- Raxx.
- Bughawwieg, ugigh fil-muskoli, fil-gogi jew fl-ghadam, waqt li qed tiehu t-trattament b' Imatinib Accord jew wara li tkun waqft tiehu Imatinib Accord.
- Nefha fl-ghajnejn jew fl-ghekiesi.
- Zieda fil-piz.

Jekk xi wiehed minn dawn l-effetti jkunu severi, **ghid lit-tabib tieghek.**

Komuni (jistghu jaffettwaw sa pazjent wiehed minn kull 10):

- Anoressija, nuqqas fil-piz jew tibdil fis-sens tat-toghma.
- Thossok sturdut jew minghajr sahha.
- Diffikulta' biex torqod (insomnja).
- Zieda fid-dmugh bil-hakk, hmura u nefha (konguntivite), ghajnejn idemmghu jew vizjoni mcajpra.
- Tinfaraġ.
- Ugigh jew nefha fl-addome, gass fl-istonku hruq ta' stonku jew stitikezza.
- Hakk.
- Jihfieflek jew jaqalek xaghrek b'mod mhux tas-soltu.
- Tnemnim tal-idejn jew is-saqajn.
- Ulceri fil-halq.
- Ugigh u nefha fil-gogi.
- Halq xott, gilda xotta jew l-ghajn tinhass xotta.
- Zieda jew tnaqqis fis-sensittivita' tal-gilda.
- Fwawar tas-shana, dehriet jew hruq ta' gharaq matul il-lejl.

Jekk xi wiehed minn dawn l-effetti ikunu severi, **ghid lit-tabib tieghek.**

Mhux maghruf (il-frekwenza ma tistax tigi stmata mid-dejta disponibbli):

- Hmura u/jew nefha tal-pala tal-idejn u tal-qiegh tas-saqajn li maghhom jista' jkollok sensazzjoni ta' tingiz u ugigh ta' hruq.
- Dewmien fir-rata li biha tfal u zghazagh jikbru.

Jekk kwalunkwe minn dawn l-effetti jaffetwak b'mod sever, **ghid lit-tabib tieghek minnufih.**

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'Appendici V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tigi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahzen Imatinib Accord

- Zomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlahaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna.
- Ghall-folji tal-PVC/PVdC/Alu
Tahzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
- Ghall-folji Alu/Alu
Dan il-prodott medicinali ma ghandu bzonn l-ebda kundizzjoni speċjali għall-hażna.
- M'ghandek tuza pakkett li jkun bil-hsara jew juri sinjali ta' tbaġħbis.
Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tieghek dwar kif għandek tarmi medicini li m'ghadekx tuza. Dawn il-mizuri jghinu għall-protezzjoni tal-ambjent

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Imatinib Accord

- Is-sustanza attiva hi imatinib mesilate.
Kull pillola miksija b'rita ta' 100 mg ta' Imatinib Accord fiha 100 mg imatinib (bhal mesilate).
Kull pillola miksija b'rita ta' 400 mg ta' Imatinib Accord fiha 100 mg imatinib (bhal mesilate).
- Is-sustanzi l-oħra huma microcrystalline cellulose, crospovidone, hypromellose 6 cps (E464), magnesium stearate u anhydrous colloidal silica. Il-kisja tal-pillola hija magħmula minn hypromellose 6 cps (E464), talc (E553b), polyethylene glycol, iron oxide yellow (E172) u iron oxide red (E172).

Kif jidher Imatinib Accord u l-kontenut tal-pakkett

Imatinib Accord 100 mg pilloli miksija b'rita huma pilloli orangjo fil-kannella, tondi, bikonvessi, miksija b'rita, imnaqqxa b'IM' fuq naha waħda u b'T1' fuq kull naha tas-sinjal minn fejn il-pillola tinqasam u lixxi fuq in-naħa l-oħra.

Imatinib Accord 400 mg pilloli miksija b'rita huma pilloli orangjo fil-kannella, tondi, bikonvessi, miksija b'rita, imnaqqxa b'IM' fuq naha waħda u b'T2' fuq kull naha tas-sinjal minn fejn il-pillola tinqasam u lixxi fuq in-naħa l-oħra.

Imatinib Accord 100 mg pilloli miksija b'rita jigu fornuti f'pakketti li fihom 20, 60, 120 jew 180 pillola, imma dawn jistgħu ma jkunux kollha disponibbli fil-pajjiz tiegħek.

Barraminhekk, Imatinib Accord 100 mg pilloli huma disponibbli f'folji ta' doza waħda perforati tal-PVC/PVdC/Alu f'pakketti b'daqs ta' 30x1, 60x1, 90x1, 120x1 jew 180x1 pillola miksija b'rita.

Imatinib Accord 400 mg pilloli miksija b'rita jigu fornuti f'pakketti li fihom 10, 30, jew 90 pillola, imma dawn jistgħu ma jkunux kollha disponibbli fil-pajjiz tiegħek.

Barraminhekk, Imatinib Accord 400 mg pilloli huma disponibbli f'folji ta' doza waħda perforati tal-PVC/PVdC/Alu f'pakketti b'daqs ta' 30x1, 60x1 jew 90x1 pillola miksija b'rita.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow,
Middlesex, HA1 4HF
Ir-Renju Unit

Manifattur

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow,
Middlesex, HA1 4HF
Ir-Renju Unit

Pharmacare Premium Ltd
HHF 003, Hal Far Industrial Estet,
Birzebbugia, BBG 3000, Malta

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.ema.europa.eu>