

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Imatinib medac 100 mg kapsuli ibsin

Imatinib medac 400 mg kapsuli ibsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Imatinib medac 100 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha 100 mg ta' imatinib (bħala mesilate).

Imatinib medac 400 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha 400 mg ta' imatinib (bħala mesilate).

Eċċipjent(i) b'effett magħruf:

Imatinib medac 100 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha 12.518 mg ta' lactose monohydrate.

Imatinib medac 400 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha 50.072 mg ta' lactose monohydrate.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa

Imatinib medac 100 mg kapsuli ibsin

Kapsuli ibsin ta' daqs "3" b'korp u għatu orangjo.

Imatinib medac 400 mg kapsuli ibsin

Kapsuli ta' daqs "00" b'korp u għatu lewn il-karamella.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Imatinib medac huwa indikat għall-kura ta'

- pazjenti pedjatriċi li jkunu għadhom kif ġew dijanjostikati b'lewkimja majelojde kronika (CML) li huma pożittivi (Ph+) għall-kromosoma ta' Philadelphia (bcr-abl) u li ma jkunux jistgħu jirċievu trapjant tal-mudullun bħala l-kura preferita.
- pazjenti pedjatriċi b'Ph+ CML fil-fazi kronika wara li tkun falliet it-terapija ta' alfa-interferon jew inkella meta l-marda tkun daħlet f'Fazi aċċelerata ħafna,
- pazjenti adulti u pedjatriċi b'Ph+ CML fi *blast crisis*.
- pazjenti adulti u pedjatriċi li jkunu għadhom kif ġew dijanjostikati pożittivi għall-lewkimja limfoblastika akuta b'kromosoma ta' Philadelphia (Ph+ ALL) integrata b'kimoterapija.
- pazjenti adulti li rkadew jew li jkollhom Ph+ ALL rifrattorja bħala monoterapija.
- pazjenti adulti b'mard majelopisplatiku/majeloproliferattiv (MDS/MPD) assoċjat ma' tibdil fil-gene tar-riċettur tal-fattur ta' tkabbir li jkun ġej minn plejtlits (PDGFR).
- pazjenti li jkollhom sindrome iperesinofilika avanzata (HES) u/jew lewkimja kronika eżinofolika (CEL) b'tibdil FIP1L1-PDGFR α .
- pazjenti adulti b'dermatofibrosarkoma protuberans (DFSP) li ma tistax titneħħa b'operazzjoni u pazjenti adulti b'DFSP rikurrenti u/jew metastatika li mhumiex eligibbli għal operazzjoni.

L-effett ta' imatinib fuq x'jiġri wara trapjant tal-mudullun għadu ma ġiex stabbilit.

F'pazjenti adulti u pedjatriċi, l-effikaċja ta' imatinib titkejjel skont ir-rati globali ta' rispons ematoloġiku u ċitogenetiku, kif ukoll skont kemm ikun hemm pazjenti li jibqgħu hajjin 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 ematoloġiku f'HES/CEL u skont kemm ikun jidher, b'mod oġġettiv, li hemm reazzjoni tajba f'każ li l-kura tkun qed tinghata 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). Bl-eċċezzjoni ta' CML fil-fażi kronika li tkun għadha kif ġiet dijanjostikata, m'hemmx studji kontrollati li juru li hemm xi vantaġġ kliniku jew li tizzied is-sopravivenza f'dan il-mard.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

It-terapija għandha tibda tinghata minn tabib li għandu esperjenza fil-kura ta' pazjenti b'mard ematoloġiku malinn u sarkomi malinni, kif jixraq. Għal dozi ta' 400 mg u aktar (ara r-rakkomandazzjoni dwar id-dożagġ hawn taht) kapsula ta' 400 mg (li ma tinqasamx) hi disponibbli.

Id-doża li tkun ordnata għandha tinghata mill-halq, flimkien mal-ikel u tazza ilma kbira sabiex jitnaqqas ir-riskju li jkun hemm irritazzjonijiet gastro-intestinali. Dozi ta' 400 mg jew 600 mg għandhom jinghataw darba kuljum, filwaqt li doża ta' 800 mg kuljum għandha bħala 400 mg darbtejn kuljum, filgħodu u filgħaxija.

F'pazjenti li ma jkunux jistgħu jibilgħu l-kapsuli (eż. pazjenti pedjatriċi), il-kontenut tal-kapsuli jista' jitferrex f'tazza ilma bla gass jew inkella meraq tat-tuffieħ.

Požoloġija fil-każ ta' pazjenti adulti b'CML

F'pazjenti adulti li jkunu f'*blast crisis*, id-doża ta' imatinib rakkomandata hija ta' 600 mg/jum. Jitqies li jkun hemm *blast crisis* meta l-għadd ta' blasts fid-demm jew fil-mudullun jew barra l-mudullun esklużi l-fwied u l-milsa jkun ta' $\geq 30\%$.

Kemm iddum il-kura: Fi studji kliniċi l-kura b'imatinib damet għaddejja sakemm damet tavanza 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-dozi minn 600 mg għall-massimu ta' 800 mg (li jinghataw f'dozi ta' 400 mg, darbtejn kuljum) f'pazjenti li jkollhom *blast crisis* għandha mnejn tiġi kkunsidrata fl-assenza ta' effetti avversi severi minhabba fil-medicina u fl-assenza ta' newtropenija jew tromboċitopenija 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 ematoloġiku 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 ematoloġiku 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'dozi oġhla.

Požoloġija għal-CML f'pazjenti pedjatriċi

Id-dozi f'pazjenti pedjatriċi għandhom ikunu bbażati fuq l-erja tas-superfiċje tal-ġisem (mg/m²). Doża ta' 340 mg/m² kuljum hija rakkomandata f'pazjenti pedjatriċi li jkollhom CML f'fażi kronika u CML fil-fażi aċċelerata (sabiex ma tinqabizx id-doża totali ta' 800 mg). Il-fażi aċċelerata hi fażi intermedjarja bejn il-fażi kronika u l-bidu tal-kriżi tal-blasts; hi kkunsidrata bħala l-ewwel manifestazzjoni ta' rezistenza għat-terapija. Il-kura tista' tinghata bħala doża darba kuljum jew inkella id-doża ta' kuljum tista' tinqasam f'darbtejn – wahda filgħodu u wahda filgħaxija. Ir-rakkomandazzjoni tad-doża bħalissa hija bażata fuq numru żgħir ta' pazjenti pedjatriċi (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2). M'hemmx esperjenza bil-kura ta' tfal taht is-sentejn.

Żidiet fid-dożi minn 340 mg/m² kuljum għal 570 mg/m² kuljum (sabiex ma tinqabizx id-doża totali ta' 800 mg) tista' titqies jekk ma jkunx hemm effetti avversi severi u newtrogenija jew tromboċitopenija severi li ma jkunux relatati ma' lewkimja taħt dawn iċ-ċirkostanzi: avvanz tal-marda (ikun f'liema żmien ikun) meta ma jkunx hemm rispons ematoloġiku 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 ematoloġiku 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 600 mg/jum għal pazjenti adulti b'Ph+ ALL. Esperti ematoloġiċi fl-immaniġġjar ta' din il-marda għandhom jissorveljaw it-terapija matul il-fażijiet kollha tal-kura.

Kemm iddum il-kura: Fuq bazi 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 b'Ph+ ALL li jkun għadu kif ġie dijanjostikat. Iz-żmien kemm iddum il-kura b'imatinib jista' jvarja skont il-programm ta' kura li jintgħazel, iżda ġeneralment, aktar ma kienu twal l-esponimenti għal imatinib, ir-riżultati kienu aħjar.

Għal pazjenti adulti b'Ph+ ALL li jkun reġa ħareġ jew li jkun refrattorju b'monoterapija ta' imatinib ta' 600 mg/jum jista' jingħata sakemm ikun hemm avvanz tal-marda.

Požoloġija għall-Ph+ ALL fi tfal

Id-doża għat-tfal għandha tissejjes fuq l-erja tas-superfiċje tal-ġisem (mg/m²). Hija rakkomandata doża ta' 340 mg/m² għal tfal b'Ph+ ALL (m'għandhiex taqbeż id-doża shiha ta' 600 mg).

Požoloġija għal MDS/MPD f'pazjenti adulti

Id-doża ta' imatinib 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 medjan ta' 47 xahar (24 jum – 60 xahar).

Požoloġija għal HES/CEL f'pazjenti adulti

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

Żidiet tad-doża minn 100 mg għal 400 mg tista' tkun ikkunsidrata 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 f'pazjenti adulti

Id-doża ta' imatinib rakkomandata għal pazjenti b'DFSP hi ta' 800 mg/jum.

Tibdil tad-doża minhabba effetti avversi fl-indikazzjonijiet kollha fl-adulti u pazjenti pedjatriċi

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' bilirubina għal > 3 x l-ogħla limitu istituzzjonali tan-normal (*institutional upper limit of normal: IULN*) jew tat-transaminases tal-fwied għal > 5 x l-IULN, imatinib m'għandux jingħata sakemm il-livell tal-bilirubina jinżel lura għal < 1.5 x l-IULN u dak tat-transaminase għal < 2.5 x 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 f'pazjenti pedjatriċi minn 340 mg għal 260 mg/m²/jum.

Effetti ematoloġiċi avversi

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

Tibdil fid-doża meta jkun hemm newtrogenija u tromboċitopenija:

Indikazzjonijiet terapewtiċi	Tossiċità min newtropenija u tromboċitopenija	Modifika tal-pożoloġija
HES/CEL (doża tal-bidu 100 mg)	ANC < 1.0 x 10 ⁹ /l u/jew plejtlits < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Waqqaf imatinib sakemm l-ANC ≥ 1.5 x 10⁹/l u l-plejtlits ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Erġa ibda imatinib bid-doża ta' qabel (i.e. qabel ir-reazzjoni avversa severa).
CML fil-faži kronika, MDS/MPD (doża tal-bidu 400 mg) HES/CEL (b'doża ta' 400 mg)	ANC < 1.0 x 10 ⁹ /l u/jew plejtlits < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Waqqaf imatinib sakemm l-ANC ≥ 1.5 x 10⁹/l u l-plejtlits ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Erġa ibda l-kura b'imatinib bid-doża ta' qabel (i.e. qabel ir-reazzjoni avversa severa). 3. Fil-każ li l-ANC jerga' < 1.0 x 10⁹/l u/jew il-plejtlits < 50 x 10⁹/l, erġa irrepeti Nru. 1 u erġa ibda imatinib b'doża mnaqqsa ta' 300 mg.
CML fil-faži kronika pedjatrika (doża tal-bidu 340 mg/m ²)	ANC < 1.0 x 10 ⁹ /l u/jew plejtlits < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Waqqaf imatinib sakemm l-ANC ≥ 1.5 x 10⁹/l u l-plejtlits ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Erġa ibda l-kura b'imatinib bid-doża ta' qabel (i.e. qabel ir-reazzjoni avversa severa). 3. Fil-każ li l-ANC jerga' < 1.0 x 10⁹/l u/jew il-plejtlits < 50 x 10⁹/l, erġa irrepeti Nru. 1 u erġa ibda imatinib b'doża mnaqqsa ta' 260 mg/m².
CML fil-faži aċċelerata u blast crisis u Ph+ ALL (doża tal-bidu 600 mg)	^a ANC < 0.5 x 10 ⁹ /l u/jew plejtlits < 10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ara jekk iċ-ċitopenija hiex relatata mal-lewkimja (permezz ta' aspirat mill-mudullun jew bijospija). 2. Jekk iċ-ċitopenija ma tkunx relatata mal-lewkimja, naqqas id-doża ta' imatinib għal 400 mg. 3. Jekk iċ-ċitopenija tippersisti għal ġimagħtejn, erġa naqqas għal 300 mg. 4. Jekk iċ-ċitopenija tippersisti għal 4 ġimgħat u għadha mhix relatata mal-lewkimja, waqqaf imatinib sakemm ANC ≥ 1 x 10⁹/l u l-plejtlits ≥ 20 x 10⁹/l, imbagħad erġa ibda l-kura b'300 mg.
CML fil-faži aċċelerata pedjatrika u blast crisis (doża tal-bidu 340 mg/m ²)	^a ANC < 0.5 x 10 ⁹ /l u/jew plejtlits < 10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ara jekk iċ-ċitopenija hiex relatata mal-lewkimja (permezz ta' aspirat mill-mudullun jew bijospija). 2. Jekk iċ-ċitopenija ma tkunx relatata mal-lewkimja, naqqas id-doża ta' imatinib għal 260 mg/m². 3. Jekk iċ-ċitopenija tippersisti għal ġimagħtejn, erġa naqqas għal 200 mg/m². 4. Jekk iċ-ċitopenija tippersisti għal 4 ġimgħat u għadha mhix relatata mal-lewkimja, waqqaf imatinib sakemm ANC ≥ 1 x 10⁹/l u l-plejtlits ≥ 20 x 10⁹/l, imbagħad erġa ibda l-kura b'200 mg/m².

DFSP (doża ta' 800 mg)	ANC < 1.0 x 10 ⁹ /l u/jew plejtlits < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Waqqaf imatinib sakemm l-ANC ≥ 1.5 x 10⁹/l u l-plejtlits ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Erga ibda l-kura b'imatinib b'600 mg. 3. Fil-każ li l-ANC jerga' < 1.0 x 10⁹/l u/jew il-plejtlits < 50 x 10⁹/l, erga irrepeti Nru. 1 u erga ibda imatinib b'doża mnaqqa ta' 400 mg.
ANC = l-ghadd assolut tan-newtrofils (<i>absolute neutrophil count</i>) ^a li ssehh wara mill-anqas xahar mill-bidu tal-kura		

Popolazzjonijiet speċjali

L-użu pedjatriku: M'hemmx esperjenza dwar l-użu fit-tfal b'CML taht sentejn u b'Ph+ ALL taht is-sena (ara sezzjoni 5.1). Hemm esperjenza limitata hafna fi tfal b'MDS/MPD u DFSP. M'hemmx esperjenza fit-tfal u l-adolexxenti b'HES/CEL.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' imatinib fi tfal b'MDS/MPD, DFSP u HES/CEL li jkollhom inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati s'issa fl-istudji kliniċi. Dejta disponibbli hi deskritta fis-sezzjoni 5.1 imma l-ebda rakkomandazzjoni dwar il-pożologija ma tista' tinghata.

Insuffiċjenza epatika: Imatinib jiġi metabolizzat l-aktar mill-fwied. Pazjenti li jkollhom il-fwied ma jaħdimx normali b'mod hafif, moderat jew sever għandhom jinghataw l-anqas doża rakkomandata ta' 400 mg kuljum. Id-doża tista' titnaqqas jekk il-pazjent ma jkunx jiflah 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
Hafif	Bilirubina totali: = 1.5 ULN AST: >ULN (jista' jkun normali jew <ULN il-bilirubina totali jkun >ULN)
Moderat	Bilirubina totali: >1.5-3.0 ULN AST: li jkun
Sever	Bilirubina totali: >3-10 ULN AST: li jkun

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

AST = aspartate aminotransferase

Insuffiċjenza renali: Pazjenti bi kliewi li ma jkunux qed jaħdmu normali jew li huma fuq dijalisi għandhom jinghataw 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' tizdied jekk ikun hemm nuqqas ta' effikaċja (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Pazjenti 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.

Metodu ta' kif għandu jinghata

Id-doża li tkun ordnata għandha tinghata mill-halq, flimkien mal-ikel u tazza ilma kbira sabiex jitnaqqas ir-riskju li jkun hemm irritazzjonijiet gastro-intestinali. Doži ta' 400 mg jew 600 mg għandhom jinghataw darba kuljum, filwaqt li doża ta' 800 mg kuljum għandha tinghata bhala 400 mg darbtejn kuljum, filgħodu u filgħaxija.

F'pazjenti li ma jkunux jistgħu jibilgħu l-pilloli miksija b'rita, il-kontenut tal-kapsuli jista' jitferrex f'tazza ilma bla gass jew inkella meraq tat-tuffieħ.

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 jingħata fl-istess hin ma' medikazzjonijiet oħrajn, jista' jkun hemm nuqqas ta' qbil magħhom. Wieħed għandu joqgħod attent meta imatinib jittieħed ma' inibituri tal-protease, antifungali azole, ċerti makrolidi (ara sezzjoni 4.5), substrati ta' CYP3A4 b'tieqa terapewtika dejqa (eż. cyclosporine, pimozide, 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 bħala *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 jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5).

Ipotirojdiżmu

Kazijiet kliniċi ta' ipertirojdiżmu kienu rrapportati f'pazjenti li tneħħietilhom it-tirojde li jkunu qed jirċievu terapija b'levothyroxine waqt il-kura b' imatinib (ara sezzjoni 4.5). Il-livelli tal-ormon li jistimula 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 (ħafif, 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 jingħad li pazjenti b'GIST jista' jkollhom metastasi epatika li tista' twassal għal indeboliment tal-fwied.

Kazijiet ta' ħsara fil-fwied, inkluż insuffiċjenza tal-fwied u nekrozi epatika, deħru b' imatinib. Meta imatinib jingħata flimkien ma' dozi għoljin ta' reġimens ta' kimoterapija, instabet zieda fir-reazzjonijiet epatici serji. Il-funzjoni epatika għandha tiġi monitorata bir-reqqa meta imatinib jingħata flimkien ma' reġimens ta' kimoterapija li jkunu magħrufin li jistgħu jkunu marbuta ma' funzjoni mhux normali tal-fwied (ara sezzjoni 4.5 u 4.8).

Riattivazzjoni tal-epatite B

Seħhet riattivazzjoni tal-epatite B f'pazjenti li huma portaturi kroniċi ta' dan il-virus wara li dawn il-pazjenti rċeview inibituri tat-tirozina kinazi BCR-ABL. Xi kazijiet irriżultaw f'kollass akut tal-fwied jew f'epatite fulminanti li jwasslu għal trapjant tal-fwied jew għal riżultat fatali.

Il-pazjenti għandhom jiġu ttestjati għal infezzjoni tal-HBV qabel ma tinbeda l-kura bi imatinib. L-esperti fil-mard tal-fwied u fil-kura tal-epatite B għandhom jiġu kkonsultati qabel ma tibda l-kura f'pazjenti b'seroloġija pożittiva tal-epatite B (inklużi dawk bil-marda attiva) u għal dawk il-pazjenti li nstabu pożittivi għall-infezzjoni tal-HBV matul il-kura. Portatuti tal-HBV li jeħtieġu l-kura b' imatinib 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).

Żamma ta' fluwidi

Kazijiet ta' żamma severa ta' fluwidi (effużjoni mill-plewra, edima, edima tal-pulmun, axxite, edima superficjali) kienu rrapportati f'madwar 2.5% tal-pazjenti b'CML li jkunu għadhom kif ġew dijanjostikati li jkunu qed jieħdu imatinib. Għalhekk, huwa rakkomandat ħafna li l-pazjenti jintiżnu

b'mod regolari. Żieda fil-piż mhux mistennija għandha tkun investigata bir-reqqa u jekk ikun hemm bżonn għandhom jingħataw għajjnuna ta' support u jittieħdu miżuri terapewtiċi. Fi provi kliniċi, kien hemm żieda ta' dawn il-każijiet f'pazjenti aktar anzjani u dawk li kienu sofwere 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 renali għandhom jiġu eżaminati u kkurati.

F'pazjenti b'sindrome iperesinofilika (HES) b'infiltazzjoni moħbija ta' ċelluli HES ġol-mijokardju, każijiet iżolati ta' xokk kardjoġeniku/disfunzjoni tal-ventrikolu tax-xellug ġew assoċjati ma'degradazzjoni ta' ċelluli HES mal-bidu tat-terapija b'imatinib. Il-kondizzjoni kienet rappurtata bħala reversibbli meta ingħataw steroidi b'mod sistemiku, miżuri ta' support ċirkolatorju, u interruzzjoni ta' imatinib 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 wiehed minnhom ikun anormali, segwi flimkien ma' speċjalista kardjologu u l-użu profilattiku ta' steroidi sistemici (1-2 mg/kg) għal ġimgħa jew ġimgħtejn flimkien ma' imatinib għandu jkun kkunsidrat 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 jżidu r-riskju (eż. daqs tat-tumur, post fejn ikun it-tumur, mard tal-koagulazzjoni) li jżidu r-riskju taż-żewġ tipi ta' emorraġiji f'pazjenti li jsofru minn GIST. Peress li żieda fil-vaskularità u tendenza ta' fsada hija parti naturali mill-proċess kliniku ta' GIST, prattiki standard u proċeduri ta' monitoraġġ u mmaniġġjar ta' fsada fil-pazjenti kollha għandhom jintużaw.

Barra dan, fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq f'pazjenti b'CML, ALL u mard iehor, 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 bi imatinib.

Sindrome tal-lisi tat-tumur

Minħabba l-possibbiltà li jista' jkun hemm sindrome tal-lisi 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).

Testijiet tal-laboratorju

Waqt il-kura b'imatinib, għandhom isiru testijiet tal-għadd taċ-ċelluli kollha tad-demem, b'mod regolari. Il-kura b'imatinib ta' pazjenti b'CML ġieli kienet assoċjata ma' newtopenija u tromboċitopenija. Biss, dan it-tnaqqis fl-għadd taċ-ċelluli x'aktarx li jkollu x'jaqsam mal-faži tal-marda li tkun qed tiġi ttrattata u jidher ukoll li dawn kienu aktar frekwenti f'pazjenti fil-faži l-imghaġġla ta' CML jew f'*blast crisis* meta mqabbla ma' pazjenti li kienu fil-faži kronika ta' CML. Il-kura b'imatinib tista' titwaqqaf għal ftit jew id-doża tiġi mnaqqsa, hekk kif irrakkomandat f'sezzjoni 4.2.

Il-funzjoni tal-fwied (transaminases, bilirubina, alkaline phosphatase) għandha tiġi mmonitorjata 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 minhabba livell gholi fil-plażma ta' alpha-acid glycoprotein (AGP), proteina li tintrabat ma' imatinib, f'dawn il-pazjenti. Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ghandhom jinghataw l-aktar doża baxxa fil-bidu. Pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi ghandhom ikunu kkurati b'attenzjoni. Id-doża tista' titnaqqas jekk ma jkunux jifilhu ghalha (ara sezzjoni 4.2 u 5.2).

Kura fit-tul b'imatinib tista' tkun assoċjata ma' tnaqqis klinikament sinifikanti fil-funzjoni tal-kliewi. Ghalhekk, il-funzjoni tal-kliewi ghandha tiġi evalwata qabel il-bidu ta' terapija b'imatinib u mmonitorjata mill-qrib waqt it-terapija, b'attenzjoni partikolari ghal dawk il-pazjenti li juru fatturi ta' riskju ghal disfunzjoni renali. Jekk tkun osservata disfunzjoni renali, ghandu jiġi preskritt immaniġġjar 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 preadoxxenti mogħtija imatinib. Fi studju ta' osservazzjoni fil-popolazzjoni pedjatrika b'CML, kien irrappurtat tnaqqis statistikament sinifikanti (imma ta' rilevanza mhux ċerta klinikament) fil-punteġġi ta' devjazzjoni standard tat-tul medju wara 12 u 24 xahar ta' trattament f'żewġ sottogruppi żgħar irrispettivament mill-istat ta' pubertà jew sess. Huwa rrakkomandat li wieħed josserva mill-qrib ir-rata li biha jkunu qed jikbru l-pazjenti pedjatriki meta jinghataw trattament b'imatinib (ara sezzjoni 4.8).

Lactose

Imatinib fih il-lactose. Pazjenti li ghandhom problem ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas ta' Lapp lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

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; antifungali azole li jinkludu 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 żieda 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 inghata flimkien ma' doża waħda ta' ketoconazole (sustanza li tinibixxi s-CYP3A4). Għandu jkun hemm kawtela meta imatinib jinghata ma' inibituri tal-familja 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 mgharuf bhala 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-∞) 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 jiehdu prodotti mediċinali 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 kinux qed jiehdu EIAED's. L-użu fl-istess hin ta' rifampicin, jew xi sustanzi ohrajn li b'saħħa jstimolaw is-CYP3A4, ma' imatinib għandu jiġi evitat.

Sustanzi attivi li jistgħu jkollhom il-konċentrazzjoni tagħhom fil-plażma mibdula minhabba f'imatinib

Imatinib iżid is- C_{max} medju u l-AUC ta' simvastatin (substrat ta' CYP3A4) b'2- u bi 3.5 darbiet, rispettivament, u dan jindika li imatinib jinibixxi is-CYP3A4. Għalhekk, huwa rrakkomandat li tintuża kawtela meta imatinib jinghata flimkien ma' sustanzi li fuqhom jaġixxi is-CYP3A4 u li ghandhom medda terapewtika li hi żgħira (eż., cyclosporin, pimozone, tacrolimus, sirolimus, ergotamine,

diergotamine, fentanyl, alfentanil, terfenadine, bortezomib, docetaxel u quinidine). Imatinib). jista' jzid il-koncentrazzjoni fil-plażma ta' mediċini oħrajn li jiġu mmetabolizzati permezz tas-CYP3A4 (eż., triazolo-benzodiazepines, sustanzi bħal dihydropyridine li jimblukaw il-kanali li minnhom jgħaddi l-kalċju għal ġoċ-ċelluli, xi tipi ta' sustanzi li jinibixxu lill-HMG-CoA reductase, jiġifieri l-istatins, eċċ.).

Minhabba r-riskji miżjuda magħrufa ta' hrug ta' demm minhabba imatinib (eż. emorragija), 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.

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'żieda tas-C_{max} u l-AUC ta' metoprolol b'madwar 23% (90%CI [1.16-1.30]). Tibdil fid-doża ma jidrux li huma neċessarji meta imatinib jingħata flimkien ma' substrati ta' CYP2D6, madankollu hija konsiljata l-attenzjoni għal substrati ta' CYP2D6 b'medda terapewtika dejqa bħal metoprolol. Il-monitoraġġ kliniku għandu jiġi kkunsidrat meta tagħti imatinib lil pazjenti kkurati b'metoprolol.

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-għoti 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 tneħħewlhom it-tirojdi li jkun qed jirċievu levothyroxine, l-esponiment fil-plażma għal levothyroxine jista' jizdied meta imatinib jingħata fl-istess hin (ara sezzjoni 4.4). Madankollu, il-mekkanizmu ta' kif jaħdem għadu mhux magħruf. Il-kawtela hi rrakkomandata f'pazjenti b'tirojdektomija li jkun qed jirċievu levothyroxine u imatinib.

F'pazjenti b'Ph+ ALL, hemm esperjenza klinika tal-użu ta' imatinib ma' kemoterapija (ara sezzjoni 5.1), izda interazzjonijiet bejn mediċini ta' imatinib ma' reġimens kimoterapewtiċi għandhom ma' gewx iċċarati. L-effetti avversi ta' imatinib, i.e. tossiċità fil-fwied, majelosuppressjoni jew oħrajn, jistgħu jiżdiedu u kien rrapportat li l-użu fl-istess hin mal-L-asparaginase jista' jkun assoċjat ma' żieda fit-tossiċità tal-fwied (ara sezzjoni 4.8). Għaldaqstant, l-użu ta' imatinib kombinat ma' mediċini kimoterapewtiċi oħrajn jehtieġ kawtela speċjali.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu johorġu tqal

Nisa li jistgħu johorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament.

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 aborti spontanji u anomaliji kongenitali fi trabi minn nisa li hadu Imatinib medac. 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 hlief 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 iredgħu 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 mhumieħ magħrufa, nisa li qed jieħdu imatinib m'għandhomx ireddegħu.

Fertilità

Fi studji mhux kliniċi, il-fertilità f'firien irġiel u nisa ma kenitx affettwata (ara sezzjoni 5.3). Ma sarux studji fuq pazjenti mogħtija imatinib u l-effetti tiegħu fuq il-fertilità u l-gametoġenesi. Pazjenti fuq kura b'imatinib li huma mħassba dwar il-fertilità għandhom jikkonsultaw mat-tabib tagħhom.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Pazjenti li jkollhom stadji avvanzati ta' kanċer 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-ghotja fl-istess hin ta' numru kbir ta' prodotti mediċinali.

Fi provi kliniċi b'CML, it-twaqqif tal-prodott mediċinali investigattiv minhabba reazzjonijiet avversi tal-kura kienu osservati f'2.4% tal-pazjenti li jkunu għadhom kif ġew dijanjostikati, 4% tal-pazjenti fil-fażi kronika avvanzata wara li falliet terapija b'interferon, 4% tal-pazjenti fil-fażi aċċelerata wara li falliet terapija b'interferon u 5% tal-pazjenti bi blast crisis wara li falliet it-terapija b'interferon. F'GIST, il-prodott mediċinali investigattiv kellu jitwaqqaf minhabba reazzjonijiet avversi relatati ma' imatinib 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 ħassew 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 kulltant jwasslu għall-mewt. Fiż-żewġ każijiet, l-aktar effett avvers relatat mal-mediċina li kien rappurtat ($\geq 10\%$) kienu tqallih ħafif, rimettar, dijarrea, uġiġħ addominali, għejja, majalġja, bugħawwieġ u raxx. Edemi suprfiċjali kienu sejbiet komuni fl-istudji kollha u kienu deskritti l-aktar mad-dawra tal-ghajnejn 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 imitanib kien kombinat ma' dozi għolja ta' kimoterapija f'pazjenti b'Ph+ ALL, tossiċità mumentanja tal-fwied dehret bħala zieda fil-livelli ta' transaminases u bilirubina fid-dem. Meta wiehed iqis id-databazi 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-databazi dwar is-sigurtà għat-tfal b'Ph+ALL hi limitata ħafna minkejja li ma kenux identifikati problemi ġodda dwar is-sigurtà.

Reazzjonijiet avversi varji bħall effużjoni fil-plewra, axxite, edima pulmonari u zieda mġhaġġla tal-piz b'edima suprfiċjali jew mingħajra tista' tkun deskritta b'mod kollettiv bħala "żamma 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-hajja u ħafna pazjenti bi blast crisis mietu wara li sofrew minn

għadd kumpless ta' kondizzjonijiet bhall effużjoni fil-plewra, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, u insuffiċjenza tal-kliewi.

Ma kienx hemm sejbiet ta' sigurtà speċjali fi provi kliniċi pedjatriċi.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati 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 irrappurtati 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 , sinużite, 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 tal-lisi tat-tumur
<i>Mhux magħruf:</i>	Emorraġija 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>	Newtropenija, tromboċitopenija, anemija
<i>Komuni:</i>	Panċitopenija, newtropenija bid-deni
<i>Mhux komuni:</i>	Tromboċitemija, limfopenija, dipressjoni tal-mudullun, ezinofolja, limfadenopatija
<i>Rari:</i>	Anemija emolitika
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	
<i>Komuni:</i>	Anoressija
<i>Mhux komuni:</i>	Ipokalemija, zieda fl-aptit, ipofosfatemija, nuqqas ta' aptit, deidrazzjoni, gotta, iperuricemija, iperkalcemija, iperglicemija, iponatremija
<i>Rari:</i>	Iperkalemija, ipomagneżimja
Disturbi psikjatriċi	
<i>Komuni:</i>	Nuqqas ta' rqad
<i>Mhux komuni:</i>	Dipressjoni, tnaqqis fil-libido, ansjetà
<i>Rari:</i>	Stat konfużjonali
Disturbi fis-sistema nervuża	
<i>Komuni hafna:</i>	Ugħigh 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, treghid, emorraġija ċerebrali
<i>Rari:</i>	Żieda fil-pessjoni ta' ġol-kranju, konvulżjonijiet, nevrite ottika
<i>Mhux magħruf:</i>	Edima ċerebrali*
Disturbi fl-ghajnejn	
<i>Komuni:</i>	Edema ta' habbet il-ghajn, zieda fid-dmugh, emorraġija tal-konguntiva,

	konguntivite, għajn tinhass xotta, vista mčajpra
<i>Mhux komuni:</i>	Irritazzjoni tal-ghajnejn, uġiġh fl-ghajnejn, edema orbitali, emorraġija fl-isklera, emorraġija fir-retina, blefarite, edema makulari
<i>Rari:</i>	Katarretti, glawkoma, papilledema
<i>Mhux magħruf:</i>	Emorraġija fil-vitriju*
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
<i>Mhux komuni:</i>	Vertigo, tisfir fil-widnejn, telf tas-smiġh
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/embolizmu*
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	
<i>Komuni:</i>	Qtuġh ta' nifs, epistassi, sogħla
<i>Mhux komuni:</i>	Effużjoni fil-plewra ⁵ , uġiġh fil-faringi u fil-laringi, faringite
<i>Rari:</i>	Uġiġh 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 hafna:</i>	Dardir, dijarea, rimettar, dispepsja, uġiġh fl-addome ⁶
<i>Komuni:</i>	Gass fl-istonku, nefha fl-addome, ittella' mill-istonku, stitikezza, halq xott, gastrite
<i>Mhux komuni:</i>	Stomatite, ulċeri fil-halq, emorraġija gastro-intestinali ⁷ , tifwieq, melena, esofagite, axxite, ulċera fl-istonku, rimettar tad-demem, kejlite, disfaġja, pankreatite
<i>Rari:</i>	Kolite, iljus, marda tal-infjammazzjoni tal-imsaren
<i>Mhux magħruf:</i>	Ileus/imblukkar tal-imsaren*, titqib gastro-intestinali*, divertikulite*, ektażja vaskulari tal-antrum tal-istonku (GAVE)*
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
<i>Komuni:</i>	Żieda fl-enzimi epatiċi
<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 hafna:</i>	Edema mad-dawra tal-ghajnejn, dermatite/ekzema/raxx
<i>Komuni:</i>	Ħakk, edema fil-wieċ, ġilda xotta, ħmura, alopeċja, tgħereq hafna matul il-lejl, reazzjoni ta' fotosensittività
<i>Mhux komuni:</i>	Raxx bil-ponot, kontużjoni, zieda fl-gharaq, 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 angionewrotika, 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, uġiġh muskoluskelettrali inklużi mijalġja ⁹ , artralġja, u uġiġh fl-ghadam ¹⁰
<i>Komuni:</i>	Nefha fil-ġogi
<i>Mhux komuni:</i>	Ebusija fil-ġogi u l-muskoli
<i>Rari:</i>	Dġhufija 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 urinarija	
<i>Mhux komuni:</i>	Uġiġh renali, demm fl-awrina, insuffiċjenza renali akuta, żieda fil-frekwenza tal-awrina
<i>Mhux magħruf:</i>	Insuffiċjenza kronika tal-kliewi
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
<i>Mhux komuni:</i>	Ginekomastja, funzjoni ħażina tal-erezzjoni, menorraġja, mestrwazzjoni irregolari, funzjoni sesswali ħażina, uġiġh fir-ras tal-beżżula, tkabbir tas-sider, edema fl-iskrotu
<i>Rari:</i>	corpus luteum emorraġiku/ċesta tal-ovarji emorraġika
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
<i>Komuni ħafna:</i>	Ritenzjoni ta' fluwidi u edema, għeja
<i>Komuni:</i>	Dġhufija, deni, anasarca, dehxieta, tregħid
<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>	Krejinina fid-demem iżjed, creatine phosphokinase fid-demem iżjed, lactate dehydrogenase iżjed, alkaline phosphatase fid-demem iżjed
<i>Rari:</i>	Amylase fid-demem iżjed

* 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 għaddejjin, 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. CML trasformat hu l-istadju tal-marda wara l-progressjoni tagħha mill-fażi kronika għall-fażi aċċellerata (AP) jew blast crisis (BC).
- 2) Uġiġh ta' ras kien l-aktar komuni f'pazjenti b'GIST.
- 3) Fuq bażi ta' sena-pazjent, każijiet kardijaċi inklużi insuffiċjenza kongestiva tal-qalb 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 pazjenti 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 tqiegħed fis-suq ġie osservat uġiġh muskoluskelettrali matul it-trattament b'imatinib jew wara li jitwaqqaf għal kollox.
- 10) Uġiġh muskoluskelettrali 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, newtropenija severa u kondizzjonijiet serji oħra fl-istess waqt.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Riattivazzjoni tal-epatite B ġiet irrappurtata 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).

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 deheru biċ-ċar li kienu jiddependu wkoll fuq l-istadju tal-marda, tant li l-frekwenzi ta' newtropsenja tat-3 jew ir-4 grad (ANC $< 1.0 \times 10^9/l$) u tromboċitopenji (għadd tal-plejtlits $< 50 \times 10^9/l$) kienu bejn 4-6 darbiet oghla 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 għadha kif giet dijanjostikata CML fil-fażi l-kronika (16.7% newtropsenja u 8.9% tromboċitopenja). F'CML, fil-fażi l-kronika, li kienet għadha kif giet dijanjostikata, kien hemm newtropsenja tar-4 grad (ANC $< 0.5 \times 10^9/l$) u tromboċitopenja (għadd tal-plejtlits $< 10 \times 10^9/l$) 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 b'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 newtropsenja, tromboċitopenji u anemija. Dawn normalment isehhu fl-ewwel għadd ta' xhur tat-terapija.

Fl-istudju f'pazjenti b' GIST li ma jistax jitneħħa b'operazzjoni u/jew li huwa metastatiku, seħhet 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 whud minn dawn il-pazjenti. Newtropsenja 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 isehh l-aktar tul l-ewwel sitt ġimghat tat-terapija, u minn hemm 'il quddiem il-livelli kienu jibqgħu relattivament stabbli.

Bijokimika

Żieda qawwija fil-livelli tat-transaminases ($< 5\%$) jew tal-bilirubina ($< 1\%$) 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 iehor, ġimgha). Il-kura kellha titwaqqaf għal kollox, minhabba abnormalitajiet fit-testijiet tal-laboratorju fuq il-funzjoni tal-fwied, f'inqas minn 1% tal-pazjenti b'CML. F'pazjenti b'GIST (studju B2222), żiediet 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. Iz-żieda fil-bilirubina kienet taht 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 dozi għoljin ta' paracetamol.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati 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'dozi oghla mid-doża terapewtika rrakkomandata hija limitata. Każi iżolati ta' doża eċċessiva b'imatinib kienu rappurtati b'mod spontanju u fil-letteratura.

F'każ ta' doża eċċessiva l-pazjent għandu jiġi osservat u kura sintomatika xierqa għandha tingħata.

Ġeneralment ir-riżultat irrappurtat f'dawn il-każijiet kien "mar għall-ahjar" jew "fieg". Każijiet li kienu rrappurtati fuq firxa ta' doži differenti kienu kif ġej:

Popolazzjoni adulta

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

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

6400 mg (doża waħda): Każ wiehed irrappurtat fil-letteratura ta' pazjent wiehed li sofra minn nawsjja, rimettar, uġigh fl-addome, deni, nefha fil-wiċċ, għadd imnaqqas ta' newtrofils, żieda fit-transaminases.

8 g sa 10 g (doża waħda): Rimettar u uġigh gastrointestinali kienu rrappurtati.

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-ċellulari l-bojod u dijarea.

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Imatinib hu inibitur molekulari żgħir ta' protein 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 timpedixxi l-enzima protein kinase li b'sahha timpedixxi lill-Bcr-Abl tyrosine kinase fil-livelli *in vitro*, ċellulari u *in vivo*. Din is-sustanza timpedixxi b'mod selettiv il-proliferazzjoni u tistimola apoptozi f'linji ta' ċellulari li jkunu pożittivi għal Bcr-Abl kif ukoll f'ċellulari lewkimiċi friski li jinstabu f'pazjenti li jkollhom CML u ALL u li jkunu pożittivi għall-kromosoma ta' Philadelphia.

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

Imatinib jimpedixxi wkoll lir-receptor tyrosine kinases għall-*growth factor* derivat mill-plejtlits (PDGF), PDGF-R, u l-*istem cell factor* (SCF), c-Kit, u b'hekk jimpedixxi effetti fil-livell ċellulari li jkunu assoċjati ma' PDGF u ma' SCF. Attivazzjoni kostituttiva tar-riċettur PDGF jew Abl protein tyrosine kinases bhala konsegwenza tal-fużjoni ma' proteini diversi imsehhbin jew produzzjoni kostituttiva ta' PDGF kienu implikati fil-patoġenesi ta' MDS/MPD, HES/CEL u DFSP. Imatinib jinibixxi s-sinjalar u l-proliferazzjoni ta' ċellulari mmexxija minn PDGFR regolat hazin u attività ta' Abl kinase.

Studji kliniċi fil-lewkimja majelojde kronika

L-effikaċja ta' imatinib hija bbażata fuq ir-rati ta' rispons globali ematoloġiċi u ċitoġenetiċi u sopravivenza mingħajr avvanz. Ma hemmx provi b'kontroll li juru xi benefiċċju, bħal xi titjib fis-sintomi li għandhom x'jaqsmu mal-marda jew xi żieda fis-sopravivenza.

Sar studju kbir 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' Philadelphia (*Ph+*), fil-fażi *blast crisis* tal-marda. Fl-istudju kliniku, 38% tal-pazjenti kellhom ≥ 60 sena u 12% tal-pazjenti kellhom ≥ 70 sena.

Minbarra hekk, pazjenti pedjatriċi kienu kkurati f'żewġ studji ta' fażi I u wiehed ta' Fażi II.

Majelojd blast crisis: 260 pazjent b'majelojde *blast crisis* kienu reklutati. 95 (37%) minnhom kienu diġà ħadu kemoterapija għall-kura tal-fażi aċċelerata jew tal-*blast crisis* ("pazjenti li kienu kkurati minn qabel") filwaqt li 165 (63%) ma' kinux għamlu hekk ("pazjenti mhux ikkurati minn qabel"). L-ewwel 37 pazjent nbdew fuq doża ta' 400 mg, u l-protokoll aktar tard traŋġa sabiex kienu permessi dozi oġhla 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 gie rrapportat bħala, jew rispons ematoloġiku komplet, jew l-ebda evidenza ta' lewkimja (jiġifieri l-clearance tal-blasts mill-mudullun u mid-dem, imma mingħajr mad-dem fil-periferiji jkun reġa' gie f'tiegħu bħalma jiġri fil-każ ta' rispons komplet) jew ir-ritorn għall-fażi kronika. F'dan l-istudju, 31% tal-pazjenti kellhom reazzjoni ematoloġika (36% f'pazjenti mhux ikkurati minn qabel u 22% f'pazjenti li kienu kkurati minn qabel). Ir-rata tar-rispons kienet ukoll oġhla fil-pazjenti li ħadu doża ta' 600 mg (33%) meta mqabbla mal-pazjenti li kienu ħadu doża ta' 400 mg (16%, $p=0.0220$). L-istima kurrenti tas-sopravivenza medjana f'dawk li ma kinux ħadu trattament minn qabel u f'dawk li kienu ħaduh kienet ta' 7.7 u 4.7 xhur, rispettivament.

Tabella 2 Rispons f'adult bl-istudju CML

	Studju 0102 Dejta ta' 38 xahar Majelojd <i>blast crisis</i> (n=260)
	% tal-pazjenti (CI _{95%})
Rispons ematoloġiku ¹	31% (25.2-36.8)
Rispons ematoloġiku komplet (CHR)	8%
L-ebda evidenza ta' lewkimja (NEL)	5%
Ritorn għall-fażi l-kronika (RTC)	18%
Rispons ċitoġenetiku maġġuri ²	15% (11.2-20.4)
Komplet	7%
(Konfermati ³) [95% CI]	(2%) [0.6-4.4]
Parzjali	8%

¹ **Kriterji ta' rispons ematoloġiku (ir-risponsijiet kollha jridu jkun ikkonfermati wara ≥ 4 ġimgħat):**
CHR: Fi studji 0102 [ANC $\geq 1.5 \times 10^9/l$, plejtlits $\geq 100 \times 10^9/l$, l-ebda blasts fid-dem, blasts fil-mudullun $< 5\%$ u l-ebda mard barra l-mudullun]
NEL: L-istess kriterji bħal ta' CHR imma ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ u plejtlits $\geq 20 \times 10^9/l$
RTC: $< 15\%$ blasts fil-mudullun u fid-dem fil-periferiji, $< 30\%$ blasts+promajelociti fil-mudullun u fid-dem fil-periferiji, $< 20\%$ bażofils fid-dem fil-periferiji, l-ebda involviment 'l barra mill-mudullun hliet għall-involviment tal-milsa u tal-fwied.

BM = Mudullun, PB = demm fil-periferiji

² Kriterji għar-risponsijiet ċitogenetiċi:

Rispons maġġuri jgħbor flimkien kemm ir-risponsijiet kompleti kif ukoll dawk parzjali: kompleti (0% ta' metafasi jiet Ph+), parzjali (1-35%).

³ Rispons ċitogenetiku komplet ikkonfermat permezz tat-tieni valutazzjoni ċitogenetika tal-mudullun magħmula mill-inqas xahar wara l-ewwel studju fuq il-mudullun.

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

Pazjenti pedjatriċi: B'kolloxx 26-il pazjent pedjatriku ta' età ta' < 18-il sena li jew kellhom CML fil-fażi I-kronika (n=11) jew kellhom CML fi *blast crisis* jew lewkimji akuti (n=15) b'Ph+ kienu rekrutati fi prova ta' fażi I li fiha d-doża kienet tizdied. Din kienet popolazzjoni ta' pazjenti li kienu diġà hađu bosta trattamenti, billi 46% kien diġà kellhom BMT u 73% kienu hađu 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-fażi I 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-fażi I kronika u li ma kinux għadhom irċevew kura kienu rekrutati fi prova open-label, f'hafna ċentri, b'fergħa waħda tal-fażi II. Il-pazjenti kienu kkurati 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 ġimgħat 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 ibbażat fuq l-istima Kaplan-Meier ta' 5.6 xhur.

L-Agenzija 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 majelojde 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 oġhla minn kimoterapija (96.3% vs 50%; p=0.001). Meta terapija ta' sakkors 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 kkurati b'imatinib milli fil-fergħa tal-kimoterapija wara 2 ġimgħat ta' terapija (p=0.02). Il-pazjenti kollha rċevew imatinib u terapija konsolidata (ara Tabella 3) wara induzzjoni u l-livelli ta' bcr-abl transcripts kienu identiċi fiż-żewġ friegħi mat-8 ġimgħa. Kif mistenni mill-mod kif ġie diżenjat 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 ċitogenetika 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 b'mod fiss u kienu superjuri għall-kontroll storiku (DFS p<0.001; OS p<0.0001) f'żewġ studji (AJP01 u AUS01).

Tabella 3 Regimen ta' kimoterapija kombinata ma' imatinib

Studju ADE10	
Qabel il-fazi	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
Acċertament (<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-fazi	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'acċertament	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'acçertament	Alternar bejn kors ta' kimoterapija: Kimoterapija b'doza 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 çikli
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-acçertament	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 pedjatrici: Fl-istudju I2301, total ta' 93 pazjent pedjatrici, adolexxenti u adulti żgħażaġh (minn sena sa 22 sena) b'Ph+ ALL issieħbu fi prova f'fazi III *open-label*, multicentrika, 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 lanqas 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'kemoterapija). 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 4 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 doži/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 doži)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-	VCR (1.5 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 1, 8, u 15

ġdid (3 ġimghat)	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 ġimghat)	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 doži)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- ġdid (3 ġimghat)	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 doži, 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 ġimghat)	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 doži)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-ġimghat) 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 doži)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 /ġimgha, 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-ġimghat) Ċiklu 5	Irradjazzjoni kranjali (Blokk 5 biss) 12 Gy fi 8 frazzjonijiet għall-pazjenti 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-1el ġurnata wara t-tmiem tal-irradjazzjoni 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-mercaptopethane 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'fażi 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 wahdu f'pazjenti b'Ph+ ALL li jirkadi/rifrattorju, irrizulta 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 ċitogenetiku maġġuri ta' 23%. (Li wiehed jinnota, mill-411 pazjent, 353 kienu kkurati f'programm ta' aċċess imwessa' mingħajr ma kienet miġbura dejta dwar ir-rispons ewlieni). Il-ħin 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 ċitogenetiku. M'hemmx provi kliniċi li juru benefiċċju kliniku jew zieda fis-sopravivenza. Prova klinika wahda open label, f'ħafna ċentri, ta' Fażi II (studju B2225) kien imwettaq billi imatinib kien ittestjat f'popolazzjonijiet diversi ta' pazjenti li jsofru minn mard li jheddu l-ħajja assoċjati ma' Abl, Kit jew PDGFR proteini tyrosine kinases. Dan l-istudju kien jinkludi 7 pazjenti b'MDS/MPD li kienu ttrattati b'imatinib 400 mg kuljum. Tliet pazjenti urew rispons ematoloġiku komplet (CHR) u pazjent wiehed kellu rispons ematoloġiku parzjali (PHR). Fiż-żmien ta' meta saret l-analiżi oriġinali, tlieta mill-erba' pazjenti li kellhom tibdil fil-ġene 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'arranġament PGDFR- β u li kienu ttrattati bi Imatinib medac. It-23 pazjent imsieħba fir-registru ngħataw Imatinib medac 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). Minħabba 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 tinħadem skont il-pazjenti b'mill-inqas evalwazzjoni wahda 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 rrapportati f'13-il pubblikazzjoni. 21 pazjent kienu kkurati b'imatinib 400 mg kuljum, waqt it-3 pazjenti l-oħra irċevew doži aktar baxxi. Fi ħdax-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 rrapportat 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. Ħdax il-pazjent kisbu CHR malajr, għaxra kellhom fejqan għal kollox mill-anormalitajiet ċitogenetiċi u tnaqqis jew tnehhija tat-transcripts ta' fużjoni kif imkejja mill-RT-PCR. Risponsijiet ematologiċi u ċitogenetiċi inżammu 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-dijanjozi (medda 25-234). L-użu ta' imatinib f'pazjenti li ma jkollhomx traslokazzjoni ġeneralment ma tirriżulta fl-ebda titjib.

M'hemmx provi kkontrollati fost pazjenti pedjatriċi b'MDS/MPD. Kienu rrapportati 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 inġhata f'doża ta' 50 mg kuljum jew f'doži li jvarjaw minn 92.5 sa 340 mg/m² kuljum. Il-pazjenti kollha kellhom rispons ematologiċu, rispons ċitogenetiku u/jew rispons kliniku sħiħ.

Provi Kliniċi f'HES/CEL

Prova klinika waħda open label, f'ħafna ċentri, ta' Fażi II (studju B2225) kien imwettaq billi imatinib kien ittestjat f'popolazzjonijiet diversi ta' pazjenti li jsofru minn mard li jheddu l-ħajja 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, irrappurtati f'35 rapporti ta' każijiet u serje ta' każijiet li ġew ppubblikati irċevew imatinib b'doži bejn 75 mg sa 800 mg kuljum. Anormalitajiet 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 pożittivi għal FIP1L1-PDGFR α f'3 rapporti oħra li ġew ippubblikati. Il-65 pazjenti kollha li kienu pożittivi għal FIP1L1-PDGFR α fusion kinase kisbu CHR li nżamm għal xhur (medda bejn 1+ sa 44+ xhur ċensurati fil-hin meta ġew rrapportati). Hekk kif irrappurtat 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, titjib fis-sintomologija u anormalitajiet oħrajn fil-funzjoni ħazina tal-organi kienu rrapportati mill-investigaturi fir-rapporti ta' dawn il-każijiet. Titjib kien irrappurtat fis-sistemi kardijaċi, nervużi, ġilda/tessut ta' taħt il-ġilda, respiratorju/toraċiku/medjastinali/muskolu-skelettrali/*connective tissue*/vaskulari, u gastro-intestinali.

M'hemmx provi kkontrollati fost pazjenti pedjatriċi b'HES/CEL. Kienu rrapportati tliet (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 inġhata f'doża ta' 300 mg/m² kuljum jew f'doži li jvarjaw minn 200 sa 400 mg kuljum. Il-pazjenti kollha kellhom rispons ematologiċu, rispons ċitogenetiku u/jew rispons molekulari sħiħ.

Studji kliniċi f'DFSP

Prova klinika waħda ta' Fażi II, open label, f'ħafna ċentri (studju B2225) kien imwettaq b'12-il pazjent b'DFSP ikkurati b'imatinib 800 mg kuljum. L-etajiet tal-pazjenti kienu bejn 23 u 75 sena; DFSP kien metastatiku, reġa ħareġ 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 bażata fuq rati ta' rispons ogġettivi. Mit-12-il pazjent rekrutat, 9 wrew rispons, wiehed komplet u 8 parzjali. Wara, tlieta minn dawk li wrew rispons parzjali tneħħitlihom 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 ikkurati b'imatinib kienu rrapportati f'5 rapporti dwar każijiet, b'etajiet li jvarjaw minn 18-il xahar sa 49 sena. Il-pazjenti adulti rrapportati fil-pubblikazzjoni kienu kkurati jew b'400 mg (4 każijiet) jew 800 mg (każ 1) imatinib kuljum. Il-pazjent pedjatriku rċieva

doża 400 mg/m²/kuljum, u sussegwentement tizdied għal 520 mg/m²/kuljum. Hames (5) pazjenti wrew rispons, 3 komplet u 2 parzjali. Il-tul medjan tat-terapija tal-pubblikazzjoni kien iwarja bejn 4 ġimgħat u aktar minn 20 xahar. It-translokazzjoni t(17:22)(q22;q13), jew il-prodott tal-ġene tiegħu, instab fil-pazjenti kollha li wrew rispons għall-kura b'imatinib.

M'hemmx provi kkontrollati fost pazjenti pedjatriċi b'DFSP. Kienu rrapportati hames5 pazjenti b'DFSP u b'assoċjazzjoni ma' riarrangamenti tal-ġene PDGFR fi 3 pubblikazzjonijiet. 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 Tagħrif 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-halq, kienet kbira. Meta ingħata fl-istess hin ma' ikla li kien fiha ħafna 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-imġhoddi fuq l-assorbiment ta' imatinib ma' gwx investigati.

Distribuzzjoni

F'konċentrazzjonijiet ta' imatinib li kienu klinikament rilevanti, l-irbit mal-proteini tal-plażma kien ta' xi 95% bażati 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 jgħoddu 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 prinċipali 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 rilevanza klinika (ara sezzjoni 4.5).

Ir-riżultati *in vitro* wrew li imatinib jinibixxi b'mod kompetittiv lis-sustanzi markaturi li fuqhom jahdmu 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-oghla konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' imatinib fil-pazjenti jvarjaw minn 2-4 µmol/l, u għaldaqstant huwa possibbli li jinibixxi l-metabolizmu permezz ta' CYP2D6 u/jew CYP3A4/5 ta' prodotti mediċinali li jingħataw fl-istess hin miegħu. Imatinib ma' fixkilx il-biotrasformazzjoni ta' 5-fluorouracil, iżda inibixxa l-metabolizmu ta' paclitaxel billi inibixxa b'mod kompetittiv lill-CYP2C8 (K_i=34.7 µM). 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 jingħataw flimkien ma' imatinib.

Eliminazzjoni

Mill-ammont ta' sustanza(i) li kien(u) rkuprat(i) wara doża mill-halq ta' imatinib immarkat bil-¹⁴C, bejn wiehed 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 jirrizultaw mill-metabolizmu.

Farmakokinetiċi tal-plażma

Wara li l-medicina ngħatat mill-halq lil numru ta' voluntiera li kienu f'saħħithom, it- $t_{1/2}$ kien ta' bejn wiehed u iehor 18-il siegħa, u dan jissuġerixxi li doża ta' darba kuljum hija xieraqa. L-AUC medja tiżdied b'mod lineari 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 ngħataw doži ripetuti, u kien hemm akkumulazzjoni ta' 1.5-2.5-il darba fl-istat fess meta d-doża ingħatat darba kuljum.

Farmakokinetiċi tal-popolazzjoni

Skont analiżi tal-farmakokinetiċi tal-grupp ta' pazjenti b'CML, kien hemm effett zgħir tal-età fuq il-volum ta' distribuzzjoni (zieda ta' 12% f'pazjenti li għandhom > 65 sena). Dan l-effett mhux maħsub li hu klinikament sinifikanti. L-effett tal-piż tal-gisem 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 mhumiex meqjusa qawwija biżżejjed biex jiġġustifikaw xi aġġustament tad-doża li jkun bbażat fuq il-piż tal-gisem f'kilogrammi. Il-farmakokinetiċi ta' imatinib huma l-istess fin-nisa u fl-irġiel.

Farmakokinetiċi f'pazjenti pedjatriċi

Bħal fl-adulti, imatinib kien assorbit malajr wara li ngħata mill-halq lill-pazjenti pedjatriċi fi studju ta' fażi I u ta' fażi II. Doži ta' 260 u 340 mg/m²/jum f'pazjenti pedjatriċi kisbu l-istess esponiment, rispettivament, bħalma jkun hemm fl-adulti b'doži 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 mg/m²/jum, instab li l-medicina kienet akkumulat b'1.7-il darba wara doži ripetuti ta' darba kuljum.

Skont gabra ta' analiżi farmakokinetika fost il-popolazzjoni ta' pazjenti pedjatriċi b'disturbi ematoloġiċi (CML, PH+ALL, jew disturbi ematoloġiċi oħrajn ittrattati b'imatinib), it-tneħhija ta' imatinib tiżdied skont l-erja tas-superfiċje tal-gisem (BSA). Wara korrezzjoni tal-effett tal-BSA, demografici oħrajn bħall-età, il-piż u l-indiċi tal-massa tal-gisem ma kellhomx effetti sinifikanti klinikament fuq l-espozizzjoni ta' imatinib. L-analiżi kkonfermat li l-espozizzjonijiet ta' imatinib f'pazjenti pedjatriċi mogħtija 260 mg/m² darba kuljum (mhux aktar minn 400 mg darba kuljum) jew 340 mg/m² darba kuljum (mhux aktar minn 600 mg darba kuljum) kienu l-istess bħal daww f'pazjenti adulti li ngħataw 400 mg jew 600 mg imatinib darba kuljum.

Indeboliment fil-funzjoni tal-organi

Imatinib u s-sustanzi li jirrizultaw mill-metabolizmu tiegħu ma jittneħhewx mill-kliwi f'xi ammonti li huma sinifikanti. Pazjenti li jsofru minn indeboliment tal-kliwi hafif u moderat jidher li jkollhom esponiment akbar milli f'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi. Iz-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-medicina ħielsa ta' imatinib hija probabli simili bejn pazjenti li jkollhom indeboliment tal-kliwi u daww b'funzjoni tal-kliwi normali, peress li l-eliminazzjoni renali tirrappreżenta mezz ta' eliminazzjoni minuri għal imatinib (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Għalkemm ir-rizultati tal-analiżi farmakokinetika wriet li hemm varjazzjoni konsiderevoli bejn is-suġġetti, il-medja tal-esponiment għal imatinib ma zdiendetx 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 Tagħrif 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 doži 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-firien.

Fi klieb li kienu kkurati għal ġimagħtejn kien hemm effett tossiku qawwi fuq il-fwied, b'zieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied, nekrozi taċ-ċelluli tal-fwied, nekrozi tat-tubu tal-bajl, u iperplażja tat-tubu tal-bajl.

F'xadini li kienu hađu l-kura għal ġimagħtejn 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 (BUN) fid-demmi u tal-kreatinina f'hafna minn dawn l-annimali. Fil-firien, kien hemm iperplażja tal-epitelju transizzjonali fil-papilla renali u fil-bużżieqa tal-awrina meta ntuzaw doži ta' ≥ 6 mg/kg fl-istudju li sar fuq 13-il ġimgħa, mingħajr ma kien hemm xi tibdil fil-parametri tas-serum jew tal-awrina. Kien hemm rata oghla ta' infezzjonijiet opportunistiċi meta imatinib ingħata fit-tul.

Fi studju li sar fuq ix-xadini, fuq 39-il ġimgħa, ma ġiex stabbilit in-NOAEL (livell fejn ma jkunux osservati effetti avversi), bl-aktar doża baxxa ta' 15 mg/kg, li tiġi 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-annimali, minnflok ikomplu jihzienu.

Imatinib ma kienx meqjus li kellu effett ġenotossiku meta gie 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-firien. F'analizi *in vitro* għal klastoġenicità (aberrazzjoni tal-kromosomi), li saret fuq ċelluli mammiferi (l-ovarju tal-ħamster Ċinizz) irriżulta li imatinib kellu effett tossiku fuq il-ġeni fil-presenza ta' attivazzjoni metabolika f'koncentrazzjoni ta' 125 µg/ml. Żewġ sustanzi li huma intermedjarji fil-proċess tal-manifattura, u li jinstabu wkoll fil-prodott finali, jirriżulta li jwasslu għal tibdil ġenetiku, skont l-assay 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 tgħammru, 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-doži li ntuzaw kienu ta' ≤ 20 mg/kg. Kien hemm ukoll xi tnaqqis żgħir sa moderat fil-produzzjoni tal-isperma, fil-klieb, b'doži mill-ħalq ta' ≥ 30 mg/kg. Meta firien tas-sess feminili ngħataw il-kura minn 14-il jum qabel ma tgħammru sas-6 jum tat-tqala, ma kien hemm l-ebda effett fuq it-tgħammir jew fuq in-numru ta' firien li ħargu tqal. B'doża ta' 60 mg/kg, il-firien tas-sess feminili kellhom numru sinifikanti ta' feti li ntilfu wara l-impjant tal-bajda u numru iżgħar ta' feti ħajjin. Ma kienx hemm l-istess effett meta d-doži kienu ≤ 20 mg/kg.

Fi studju fuq l-effett li trattament mill-ħalq jista' jkollu fuq l-iżvilupp kemm qabel kif ukoll wara t-twelid fil-firien, kien hemm tisfija hamra mill-vagina f'dak il-grupp li ha doża ta' 45 mg/kg/jum u dan ġara 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 baqghu ħajjin b'doża ta' 45 mg/kg/jum. Il-livell li fih ma kienx hemm effett kemm fl-ommijiet kif ukoll fil-ġenerazzjoni F₁ kien ta' 15 mg/kg/jum (kwart tal-ogħla doża possibbli fil-bniedem, li hija 800 mg).

Imatinib kellu effett teratoġeniku fil-firien, meta nġhata fiż-żmien l-organogenezi f' dozi ta' ≥ 100 mg/kg, li jiġu bejn wiehed u iehor ekwivalenti għall-ogħla 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' dozi ta' ≤ 30 mg/kg.

L-ebda organi godda fil-mira ma ġew identifikati fi studju dwar it-tossikoloġija fl-iżvilupp li sar fuq firien ġuvenili (jum 10 sa 70 jum wara t-twelid) fir-rigward ta' organi fil-mira magħrufa f' firien adulti. Fl-istudju dwar it-tossikoloġija fl-iżvilupp fuq firien ġuvenili, l-effetti fuq it-tkabbir, dewmien fil-ftuħ vaginali u s-separazzjoni tal-prepuzju, ġew osservati f' madwar 0.3 darba sad-doppju tal-esponiment medju pedjatriku fl-ogħla doża rakkomandata ta' 340 mg/m². Flimkien ma' dan, il-mortalità ġiet osservata f' annimali ġuvenili (bejn wiehed u iehor madwar il-fazi tal-ftim) f' madwar id-doppju tal-esponiment medju pedjatriku fl-ogħla doża rakkomandata ta' 340 mg/m².

Fi studju dwar l-effett kanċeroġenu fil-firien li dam sentejn, meta imatinib inġhata b' 15, 30 u 60 mg/kg/jum wassal għal tnaqqis statistikament sinifikanti fit-tul tal-hajja 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 bħala 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-paratajrojd, il-glandoli adrenali u l-istonku mingħajr glandoli.

Papilloma/karċinoma tal-glandola tal-prepuzju/klitoris deheru mat-30 mg/kg/jum 'il quddiem, li jiġi madwar 0.5 jew 0.3-il darba tal-esponiment ta' kuljum fil-bniedem (ibbażat fuq l-AUC) b' 400 mg/jum jew 800 mg/jum, rispettivament, u 0.4-il darba l-esponiment f' pazjenti pedjatriċi (ibbażat 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 paratajrojd, it-tumuri benini u malinni tal-mudullun tal-glandoli adrenali u tal-papillomi/karċinomi tal-istonku mingħajr il-glandoli deheru b' 60 mg/kg/jum, li jiġu madwar 1.7-il darba jew darba 1 l-esponiment ta' kuljum fil-bniedem (ibbażat fuq l-AUC) b' 400 mg/jum jew 800 mg/jum, rispettivament, u 1.2-il darba l-esponiment ta' kuljum f' pazjenti pedjatriċi (ibbażat fuq l-AUC) b' 340 mg/m²/jum. Il-livell fejn ma jkunx osservat effett (NOEL) kien 30 mg/kg/jum.

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

Lezjonijiet mhux neoplastiċi li ma kinux 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 sedimentali.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Imatinib medac 100 mg kapsuli ibsin

Kontenut tal-kapsula

Crospovidone (tip A)

Lactose monohydrate

Magnesium stearate

Qoxra tal-kapsula

Gelatin

Yellow iron oxide (E172)

Titanium dioxide (E171)

Red iron oxide (E172)

Imatinib medac 400 mg kapsuli ibsin

Kontenut tal-kapsula

Crospovidone (tip A)

Lactose monohydrate

Magnesium stearate

Qoxra tal-kapsula

Gelatin

Yellow iron oxide (E172)

Titanium dioxide (E171)

Red iron oxide (E172)

Black iron oxide (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekwazjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

Imatinib medac 100 mg kapsuli ibsin

Folji tal-PA-Aluminju/PVC/Aluminju.

Pakketti li fihom 60 kapsula iebsa.

Imatinib medac 400 mg kapsuli ibsin

Folji tal-PA-Aluminju/PVC/Aluminju.

Pakketti li fihom 30 kapsula iebsa.

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

6.6 Prekwazjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

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

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

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Il-Ġermanja

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

Imatinib medac 100 mg kapsuli ibsin
EU/1/13/876/001

Imatinib medac 400 mg kapsuli ibsin
EU/1/13/876/002

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 25 Settembru 2013

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

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

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

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott.

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Il-Ġermanja

Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.
ul. Marszałka J. Piłsudskiego 5
95-200 Pabianice
Il-Polonja

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 il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

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

• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Imatinib medac 100 mg kapsuli ibsin
imatinib

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

Kull kapsula iebsa fiha 100 mg ta' imatinib (bħala mesilate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Il-Ġermanja

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

EU/1/13/876/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Imatinib medac 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 IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Imatinib medac 100 mg kapsuli ibsin
imatinib

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

medac GmbH

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. OHRAJN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Imatinib medac 400 mg kapsuli ibsin
imatinib

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

Kull kapsula iebsa fiha 400 mg ta' Imatinib (bħala mesilate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Il-Ġermanja

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

EU/1/13/876/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Imatinib medac 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 IAL-PRODOTT MEDICINALI

Imatinib medac 400 mg kapsuli ibsin
imatinib

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

medac GmbH

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Imatinib medac 100 mg kapsuli ibsin
Imatinib medac 400 mg kapsuli ibsin
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 giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti 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 medac u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Imatinib medac
3. Kif għandek tiehu Imatinib medac
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Imatinib medac
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Imatinib medac u għalxiex jintuża

Imatinib medac huwa medicina li fih is-sustanza attiva msejja imatinib. Din il-medicina taħdem billi tinibixxi t-tkattir ta' ċelluli anormali fil-mard imnizzel hawn taht. Dawn jinkludi xi tipi ta' kanċer.

Imatinib medac huwa kura għall-adulti u tfal u adolexxenti għall-:

- **Lewkimja majelojde kronika (CML) fi križi tal-blasts.** Il-lewkimja hija kanċer taċ-ċelluli bojod tad-demmm. Dawn iċ-ċelluli bojod issoltu jgħinu lill-gisem biex jiggieled l-infezzjonijiet. Lewkimja majelojde kronika hija forma ta' lewkimja fejn iċ-ċelluli bojod (li jissejhu majelojde), jibdew jitkattu mingħajr kontroll. Imatinib medac jinibixxi t-tkabbir ta' dawn iċ-ċelluli. Il-križi tal-blasts hi l-iktar stadju avanzat ta' din il-marda.
- **Lewkimja limfoblastika akuta pożittiva għall-kromosoma ta' Philadelphia (Ph-pożittiva ALL).** Il-lewkimja hija kanċer taċ-ċelluli bojod tad-demmm. Dawn iċ-ċelluli bojod is-soltu jgħinu lill-gisem biex jiggieled l-infezzjonijiet. Lewkimja limfoblastika akuta hija forma ta' lewkimja li fiha ċerti ċelluli bojod anormali (li jissejhu limfoblasts) jibdew jitkattu mingħajr kontroll. Imatinib medac jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli.

Imatinib medac hu wkoll kura għat-tfal u adolexxenti għal:

- CML li tkun għadha kif giet iddijanostikata li għalihom, trapjant tal-mudullun mhuwiex ikkunsidrat bħala l-ewwel linja ta' kura;
- CML fil-faži kronika wara l-falliment ta' terapija b'interferon alfa, jew fil-faži aċċellerata. Il-faži aċċellerata hi faži intermedjarja bejn il-faži kronika u l-bidu tal-križi tal-blasts; hi ikkunsidrata bħala l-ewwel manifestazzjoni ta' rezistenza għat-terapija.

Imatinib medac huwa wkoll kura f'adulti għall-:

- **Mard majelodisplastiku/majeloproliferattiv (MDS/MPD).** Dawn huma grupp ta' mard tad-demmm li bihom iċ-ċelluli tad-demmm jibdew jtkatru mingħajr kontroll. Imatinib medac jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli f'xi sottotipi ta' dawn il-mard.
- **Sindrome iperesinofilika (HES) u/jew Lewkimja esinofilika kronika (CEL).** Dawn huma mard tad-demmm li bihom ftit miċ-ċelluli bojod tad-demmm (li jissejhu eżinofils) jibdew jtkatru mingħajr kontroll. Imatinib medac 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 jibdew jtkatru mingħajr kontroll. Imatinib medac 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 medac jew għala din il-medicina giet ordnata lilek, staqsi lit-tabib tiegħek.

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

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

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

Tihux Imatinib medac:

- jekk inti allergiku għal Imatinib medac 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 medac**

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 medac:

- 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 tneħħietlek it-tirojde.
- jekk qatt kellek jew jekk issa jista' jkun li għandek l-infezzjoni tal-epatite B. Dan minhabba li Imatinib medac 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 medac.**

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

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

Tfal u adoloxxenti

Imatinib medac huwa wkoll kura għal tfal u adoloxxenti b'CML. M'hemmx esperjenza fi tfal taħt is-sentejn li jsofru b'CML. Hemm esperjenza limitata fi tfal li jsofru minn Ph-pożittiva ALL. Xi tfal u żgħażaġh mogħtija Imatinib medac jistgħu jikbru aktar bil-mod milli hu normali. It-tabib se josserva r-rata li biha jkunu qed jikbru waqt il-viżiti li jsiru b'mod regolari.

Mediċini ohra u Imatinib medac

Ghid lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini ohra, anki daww mingħajr riċetta (bħal paracetamol) u inkluzi mediċini derivati minn hxejjex (bħal *St John's Wort*). Xi mediċini jistgħu jtellfu l-effett ta' Imatinib medac meta jittiehdu flimkien. Jistgħu iżidu jew inaqqsu l-effett ta' Imatinib medac u jwasslu jew għal żieda fl-effetti sekondarji jew jagħmlu Imatinib medac inqas effettiv. Imatinib medac jista' jagħmel l-istess lill-mediċini ohra.

Ghid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża mediċini li jimpedixxu l-formazzjoni ta' emboli tad-demm.

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-mediċina.
- Imatinib medac mhux irrakkomandat għal waqt it-tqala sakemm ma jkunx hemm bżonn ċar minhabba li jista' jagħmel hsara lit-tarbija tiegħek. It-tabib tiegħek ser jiddiskuti r-riskji possibbli bl-użu ta' Imatinib medac waqt it-tqala.
- Nisa li jistgħu johorġu tqal għandhom jingħataw parir sabiex jużaw miżuri ta' kontraċezzjoni effettivi meta jkunu qed jirċievu l-kura.
- M'għandekx tredda' meta tkun qed tiehu Imatinib medac għax hemm informazzjoni limitata rigward id-distribuzzjoni ta' imatinib fil-halib tal-omm.
- Pazjenti mhassba dwar il-fertilità meta qed jingħataw kura b'Imatinib medac għandhom jikkonsultaw mat-tabib tagħhom.

Sewqan u thaddim ta' magni

Int jista' jhossok sturdut/a jew imheddel/imheddla jew ikollok vista mċajpra waqt li tkun qed tiehu din il-mediċina. Jekk jigrī dan, issuqx jew tuża xi għodod jew magni sakemm thossok aħjar mill-ġdid.

Imatinib medac fih lactose monohydrate

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu dan il-prodott mediċinali.

3. Kif għandek tiehu Imatinib medac

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

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

Tiqafx milli tiehu Imatinib medac sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx biex tagħmel hekk. Jekk int ma tistax tiehu l-mediċina hekk kif ippreskrivielek it-tabib jew thoss li m'għandekx iktar bżonnha, ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.

Kemm għandek tiehu Imatinib medac

Użu fl-adulti

It-tabib għandu jgħidlek eżatt in-numru ta' kapsuli ta' Imatinib medac li għandek tiehu.

Id-doża li normalment tibda biha hija il-kura ta' CML fi krizi tal-blasts ta' 600 mg li tittiehed bħala 6 kapsuli ta' 100 mg (jew 1 kapsula ta' 400 mg flimkien ma' 2 kapsuli ta' 100 mg) **darba** kuljum.

It-tabib jista' jzidlek jew inaqqslek id-doża skont kif tirrispondi għall-kura. Jekk id-doża ta' kuljum tkun 800 mg għandek tiehu 1 kapsula ta' 400 mg filgħodu u 1 kapsula ta' 400 mg filgħaxija.

- **Jekk qed tirċievi kura għal Ph-pożittiva ALL:**
Id-doża tal-bidu hija 600 mg li għandha tittiehed bhala 6 kapsuli ta' 100 mg (jew 1 kapsula ta' 400 mg flimkien ma' 2 kapsuli ta' 100 mg) **darba** kuljum.
- **Jekk qed tirċievi kura għal MDS/MPD:**
Id-doża tal-bidu hija ta' 400 mg li għandha tittiehed bhala 1 kapsula ta' 400 mg **darba** kuljum.
- **Jekk qed tirċievi kura għal HES/CEL:**
Id-doża tal-bidu hija 100 mg li għandha tittiehed bhala 1 kapsula ta' 100 mg **darba** kuljum. It-tabib tiegħek jista' jiddeciedi li jzid id-doża għal 400 mg, li għandha tittiehed bhala 1 kapsula ta' 400 mg **darba** kuljum, skont kif ikun ir-rispons tiegħek għall-kura.
- **Jekk qed tirċievi kura għal DFSP:**
Id-doża hija 800 mg kuljum li għandha tittiehed bhala 1 kapsula ta' 400 mg filghodu u 1 kapsula ta' 400 mg filghaxija.

Użu fit-tfal u fl-adolesxenti

It-tabib għandu jgħidlek in-numru ta' kapsuli ta' Imatinib medac li għandek tagħti lit-tifel jew tifla tiegħek. L-ammont ta' Imatinib medac jiddependi mill-kundizzjoni tat-tifel jew tifla, mill-piż u t-tul ta' għisim/għisimha. Id-doża totali kuljum fit-tfal u fl-adolesxenti 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' darbejn (nofs filghodu u nofs filghaxija).

Meta u kif għandek tieħu Imatinib medac

- **Hu Imatinib medac mal-ikel.** Dan jgħinek tipprotegi ruhek minn problemi fl-istonku meta tieħu Imatinib medac.
- **Ibla' l-kapsula shiha b'tazza ilma kbira.** Sakemm m'għandekx problemi biex tibra' (eż. fit-tfal), tiftaħx jew tfarrakx il-kapsuli.
- Jekk ma tkunx tista' tibra' l-kapsuli, inti tista' tiftagħhom u titfa' t-trab f'tazza bl-ilma minerali bla gass jew mal-meraq tat-tuffieħ.
- Jekk inti mara tqila jew tista' toħroġ tqila u qed tipprova tiftaħ il-kapsuli jew it-tfal tiegħek jew pazjent iehor li mhux kapaci jibra', għandek toqghod attenta biex tevita kuntatt mal-ġilda jew mal-ghajnejn u li tiġbdu ġol-pulmun man-nifs. Għandek taħsel idejk mill-ewwel wara li tiftaħ il-kapsuli.

Kemm iddum tieħu Imatinib medac

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

Jekk tieħu Imatinib medac aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tieħu Imatinib medac

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

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

4. Effetti sekundarji possibbli

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

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

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni) **jew komuni** (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):

- Żieda tal-piż f'daqqa. Il-kura b'Imatinib medac tista' tikkawża lill-gismek iżomm l-ilma (żamma severa ta' fluwidi).
- Sinjali ta' infezzjoni bhal deni, tkexkix ta' bard qawwi, uġiġh fil-grizmejn jew ulċeri fil-halq. Imatinib medac jista' jnaqqaslek in-numru ta' ċelluli tad-demmm bojod għalhekk int jista' jaqbddek infezzjonijiet iktar faċilment.
- Jekk ikollok fsada mhux mistennija jew titbengel (mingħajr ma tkun wegġajt lilek innifsek qabel).

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

- Uġiġh f'sidrek, qalb tħabbat b'mod mhux regolari (sinjali ta' disturbi fil-qalb).
- Soghla, diffikultà fit-tehid tan-nifs jew twegġa biex tieħu 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, ħakk, sensazzjoni ta' ħruq, joħorġu 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-dirgħajn jew il-wiċċ, tbat biex titkellem, telf mis-sensi f'salt wiehed (sinjali ta' disturbi tas-sistema nervuża bhalma huma fsada jew nefha fl-ghadam tar-ras/fil-mohħ).
- Ġilda pallida, thoss l-gheja u qtuġh ta' nifs u jkollok awrina skura (sinjali ta' livelli baxxi ta' ċelluli homor tad-demmm).
- Uġiġh f'għajnejk, jew il-vista tiegħek tmur lura, ħruġ ta' demm fl-għajnejn.
- Uġiġh f'ġenbek jew tbat biex timxi.
- Swaba ta' saqajk u ta' jdejk innemnim 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 anormali (sinjali ta' bidla fl-ammont ta' potassium fid-demmm tiegħek).
- Tbenġil.
- Uġiġh fl-istonku u jhossok ma tiflahx (nawsja).
- Spażmi fil-muskoli bid-deni, awrina hamra fil-kannella, uġiġh jew dgħufija fil-muskoli tiegħek (sinjali ta' disturb fil-muskoli).
- Uġiġh pelviku xi kultant flimkien ma' nawżea u rimettar bi fsada vaginali mhux mistennija, sensazzjoni ta' sturdament jew hass ħazin minħabba tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm (sinjali ta' disturb fl-ovarji jew fil-ġuf tiegħek).
- Nawsja, qtuġh ta' nifs, taħbit tal-qalb irregolari, awrina mċajpra, gheja u/jew skumdità fil-ġogi b'rabta ma' riżultati tal-laboratorju mhux normali (eż. livelli għolja ta' potassju, acidu uriku u

kalċju u livelli baxxi ta' fosfru fid-demmi).

Mhux maghruf (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-demmi jew ġilda jew għajnejn sofor (sinjali ta' suffeġra) bi qtugħ ta' nifs, uġiġħ/skumdità fis-sider, tnaqqis sever ta' awrina u thossok bil-ġhatx eċċ. (sinjali ta' reazzjoni allergika relatata mal-kura).
- Insuffiċjenza kronika tal-kliewi.

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

Effetti sekondarji ohra jistghu jinkludu:

Komuni hafna (jistghu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni):

- Uġiġħ ta' ras jew iħossok għajjen/a.
- Tqalligh (nawsja) ,iħossok ma tiflahx (rimettar), dijarrea jew indigistjoni.
- Raxx.
- Bughawwieġ, uġiġħ fil-muskoli, fil-ġogi jew fl-ghadam, waqt li qed tiehu t-trattament b'Imatinib medac jew wara li tkun waqft tiehu Imatinib medac.
- Nefha fl-għajnejn jew fl-għekiesi.
- Żieda fil-piż.

Jekk xi wiehed minn dawn l-effetti jkunu severi, **għid lit-tabib tiegħek.**

Komuni (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):

- Anoressija, nuqqas fil-piż jew tibdil fis-sens tat-togħma.
- Thossok sturdut jew mingħajr saħħa.
- Diffikultà biex torqod (insomnija).
- Żieda fid-dmugħ bil-hakk, ħmura u nefha (konguntivite), għajnejn idemmghu jew viżjoni mċajpra.
- Tinfaraġ.
- Uġiġħ jew nefha fl-addome, gass fl-istonku ħruq ta' stonku jew stitikezza.
- Ħakk.
- Jiħfieflek jew jaqalek xagħrek b'mod mhux tas-soltu.
- Tnemnim tal-idejn jew is-saqajn.
- Ulċeri fil-ħalq.
- Uġiġħ u nefha fil-ġogi.
- Ħalq xott, ġilda xotta jew l-għajn tinħass xotta.
- Żieda jew tnaqqis fis-sensittività tal-ġilda.
- Fwawar tas-šhana, dehxieta jew ħruġ ta' għaraq matul il-lejl.

Jekk xi wiehed minn dawn l-effetti ikunu severi, **għid lit-tabib tiegħek.**

Mhux maghrufa (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli):

- Ħmura u/jew nefha tal-pala tal-idejn u tal-qieġħ tas-saqajn li magħhom jista' jkollok sensazzjoni ta' tingiż u uġiġħ ta' ħruq.
- Dewmien fir-rata li biha tfal u zġaħaġħ jikbru.
- Rikorrenza (riattivazzjoni) tal-infezzjoni tal-epatite B meta kellek l-epatite B fil-passat (infezzjoni fil-fwied).

Jekk kwalunkwe minn dawn l-effetti jaffettwak b'mod sever, **għid lit-tabib tiegħek minnufih.**

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-

effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Imatinib medac

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

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja u l-kartuna wara JIS.

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

M'għandek tuża pakkett li jkun bil-ħsara jew juri sinjali ta' tbaġħbis.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Imatinib medac

- Is-sustanza attiva hi imatinib (bħala mesilate).
Kull kapsula iebes ta' 100 mg ta' Imatinib medac fiha 100 mg ta' imatinib (bħala mesilate).
Kull kapsula iebes ta' 400 mg ta' Imatinib medac fiha 400 mg ta' imatinib (bħala mesilate).
- Is-sustanzi mhux attivi huma crosprovidone (tip A), lactose monohydrate, magnesium stearate.
Il-qoxra tal-kapsula għal kapsula ta' 100 mg hija magħmula minn gelatine, iron oxide isfar (E172), titanium dioxide (E171) u iron oxide aħmar (E172).
Il-qoxra tal-kapsula għal kapsula ta' 400 mg tikkonsisti minn gelatine, yellow iron oxide (E172), titanium dioxide (E171), red iron oxide (E172) u black iron oxide (E172).

Kif jidher Imatinib medac u l-kontenut tal-pakkett

Kapsuli ibsin ta' Imatinib medac tal-100 mg huma kapsuli tal-ġelatina ta' daqs "3" b'korp u għatu orangjo .

Kapsuli ibsin ta' Imatinib medac tal-400 mg huma kapsuli tal-ġelatina ta' daqs "00" b'korp u għatu lewn il-karamella.

Imatinib medac 100 mg kapsuli jiġu f' pakketti li jkun fihom 60 kapsula fil-folji.

Imatinib medac 400 mg kapsuli jiġu f' pakketti li jkun fihom 30 kapsula fil-folji.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Il-Ġermanja

Manifattur

Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.

Marszałka Józefa Piłsudskiego 5 Str.

95-200 Pabianice

Il-Polonja

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Il-Ġermanja

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Infomazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>