

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Glivec 100 mg kapsuli ibsin

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula fiha 100 mg imatinib (bħala mesilate).

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa

Trab li l-kulur tiegħu jvarja minn abjad għal isfar, f'kapsula li ma jgħaddix dawl minnha b'kulur li jvarja minn oranġjo għal oranġjo fil-griż, u li hija mmarkata "NVR SH".

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Glivec huwa indikat għall-kura ta'

- pazjenti adulti u pedjatriċi li jkunu għadhom kif ġew dijanjostikati b'lewkimja majelojd kronika (CML) li huma positivi (Ph+) għall-kromosoma ta' Filadelfja (bcr-abl) u li ma jkunux jistgħu jirċievu trapjant tal-mudullun bħala l-kura preferita.
- pazjenti adulti u pedjatriċi b'Ph+ CML fil-fażi kronika wara li tkun falliet it-terapija ta' alfa-interferon jew inkella meta l-marda tkun dahlet f'Fażi aċċelerata hafna jew jekk ikun hemm *blast crisis*.
- pazjenti adulti u pedjatriċi li jkunu għadhom kif ġew dijanjostikati positivi għall-lewkimja limfoblastika akuta b'kromosoma ta' Filadelfja (Ph+ ALL) integrata b'kimoterapija.
- pazjenti adulti li rkadew jew li jkollhom Ph+ ALL rirattorja bħala monoterapija.
- pazjenti adulti b'mard majeloplattiku/majeloproliferattiv (MDS/MPD) assoċjat ma' tibdil fil-gene tar-riċettur tal-fattur ta' tkabbir li jkun ġej minn plejtlets (PDGFR).
- pazjenti li jkollhom sindrome iperezinofilika avvanzata (HES) u/jew lewkimja kronika eżinofilika (CEL) b'tibdil FIP1L1-PDGFR $\alpha$ .

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

Glivec huwa ndikat

- għat-trattament ta' pazjenti adulti li jkollhom tumuri tal-istroma tas-sistema gastrointestinali (GIST, *gastrointestinal stromal tumours*) pożittivi għal Kit (CD 117), li ma jkunux jistgħu jitneħħew b'operazzjoni u/jew malinni u metastatiċi.
- għall-kura awżiljari ta' pazjenti adulti li huma f'riskju sinifikanti li jirkadu wara t-tneħħija b'operazzjoni ta' GIST pożittiv għal Kit (CD 117). Pazjenti li għandhom riskju baxx jew riskju baxx hafna li terġa' titfaċċa l-marda, m'għandhomx jirċievu kura awżiljari.
- għall-kura ta' pazjenti adulti b'dermatofibrosarkoma protuberans (DFSP) li ma tkunx tista' titneħħa b'operazzjoni u pazjenti adulti b'DFSP li tkun reġgħet harġet u/jew li tkun metastatika li ma jkunux jistgħu jiġu operati.

F'pazjenti adulti u pedjatriċi, l-effikaċja ta' Glivec titkejjel skond ir-rati globali ta' rispons ematoloġiku u ċitogenetiku, kif ukoll skond kemm ikun hemm pazjenti li jibqgħu ħajjin li jkomplu mingħajr ma' l-marda tas-CML tavvanza, skond ir-rati globali ta' rispons ematoloġiku u ċitogenetiku f'Ph+ ALL, MDS/MPD, fuq rati ta' rispons ematoloġiku f'HES/CEL u skond kemm ikun jidher, b'mod oġġettiv, li hemm reazzjoni tajba f'każ li l-kura tkun qed tingħata għall-GIST u DFSP li ma jkunux jistgħu jitneħħew b'operazzjoni u/jew huma metastatiċi u anki skond kemm pazjenti jibqgħu ħajjin mingħajr ma terġa' titfaċċa l-marda f'GIST awżiljari. L-esperjenza bl-użu ta' Glivec f'pazjenti b'MDS/MPD assoċjat mal-arrangamenti mill-ġdid tal-gene PDGFR hija ferm limitata (ara sezzjoni 5.1). Bl-eċċezzjoni ta' CML fil-fażi kronika li tkun għada kif giet dijanjostikata, m'hemmx studji kontrollati li juru li hemm xi vantaġġ kliniku jew li tiżdied is-sopravivenza f' dan il-mard.

## 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Id-doża li tkun ordnata għandha tingħata mill-ħalq, darba kuljum flimkien ma' l-ikel u tazza ilma kbira sabiex jitnaqqas ir-riskju li jkun hemm irritazzjonijiet gastro-intestinali. Dozi ta' 400 mg jew 600 mg għandhom jingħataw darba kuljum, filwaqt li doża ta' 800 mg kuljum għandha bħala 400 mg darbtejn kuljum, filgħodu u filgħaxija. F'pazjenti (tfal) li ma jkunux jistgħu jibilgħu l-kapsuli, l-kontenuti tal-kapsuli jistgħu jiġu mahlula f'tazza ilma bla gass jew inkella meraq tat-tuffieħ. Billi xi studji fl-animali wrew li saret ħsara fis-sistema riproduttiva, u billi mhux magħruf jekk hemmx riskju ta' ħsara lill-fetu fil-bniedem, dawk in-nisa li għad jista' jkollhom it-tfal u li jkollhom jifthu l-kapsuli għandhom jingħataw parir li jużaw ħafna kawtela u li jevitaw li l-medicina tmissilhom mal-ġilda jew ma' għajnejhom u li joqgħodu attenti li ma jiġbduhiex il-ġewwa bin-nifs (ara sezzjoni 4.6). Wiehed għandu jaħsel idejh sew immedjatament wara li jkun mess kapsuli li jkunu miftuħin.

### Pożoloġija fil-każ ta' pazjenti adulti b'CML

F'pazjenti adulti b'CML li tkun daħlet f'fażi kronika, id-doża ta' Glivec rakkomandata hija ta' 400 mg/jum. CML titqies li tkun fil-fażi kronika meta jintlaħqu dawn il-kriterji: blasts < 15% fid-demmm u fil-mudullun, fid-demmm periferiku il-bažofils < 20%, u l-plejtlets > 100 x 10<sup>9</sup>/l.

F'pazjenti adulti li jkunu fil-fażi aċċelerata tal-marda, id-doża ta' Glivec rakkomandata hija ta' 600 mg/jum. Il-fażi titqies mgħaġġla meta jkun hemm xi wiehed minn dawn: blasts ≥ 15% imma < 30% fid-demmm jew fil-mudullun, blasts flimkien mal-promajelosajts ≥ 30% fid-demmm jew fil-mudullun (basta jkun hemm < 30% li jkunu blasts), bažofils fid-demmm periferiku ≥ 20%, u plejtlets < 100 x 10<sup>9</sup>/l imma li ma jkunx minħabba l-effett tat-terapija.

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

Kemm iddum il-kura: Fi studji kliniċi l-kura b'Glivec 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 giex investigat.

Żieda fid-dożi minn 400 mg għal 600 mg jew 800 mg, f'pazjenti li jkollhom mard li jkun f'fażi kronika, jew minn 600 mg għall-massimu ta' 800 mg (li jingħataw f'dożi ta' 400 mg, darbtejn kuljum) f'pazjenti li jkunu fil-fażi aċċelerata jew li jkollhom *blast crisis* għandha mnejn tiġi kkunsidrata fl-assenza ta' effetti avversi severi minhabba fil-medicina u fl-assenza ta' newtropinja jew tromboċitopenja severi li ma jkunux relatati ma' lewkimja, f'dawn iċ-ċirkustanzi: meta jkun hemm avvanz tal-marda (ikun f'liema żmien ikun); meta ma jkunx hemm rispons 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'dożi oġhla.

#### Požoloġija għal-CML fi tfal

Id-dożi fit-tfal għandhom ikunu bbażati fuq l-erja tas-superfiċje tal-ġisem ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Doża ta'  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  kuljum hija rakkomandata fi tfal li jkollhom CML f'fażi kronika u CML fil-fażi l-avvanzata (sabiex ma tinqabiżx id-doża totali ta' 800 mg). Il-kura tista' tingħata bħala doża darba kuljum jew inkella id-doża ta' kuljum tista' tinqasam f'darbtejn – waħda filgħodu u waħda filgħaxija. Ir-rakkomandazzjoni tad-doża bħalissa hija bażata fuq numru żgħir ta' pazjenti pedjatriċi (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2). M'hemmxx esperjenza bil-kura ta' tfal taħt is-sentejn.

Żidiet fid-dożi minn  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  kuljum għal  $570 \text{ mg}/\text{m}^2$  kuljum (sabiex ma tinqabiżx id-doża totali ta' 800 mg) tista' titqies fi tfal jekk ma jkollhomx effetti avversi severi u newtropinja jew tromboċitopenja severi li ma jkunux relatati ma' lewkimja taħt dawn iċ-ċirkostanzi: avvanz tal-marda (ikun f'liema żmien ikun) meta ma jkunx hemm rispons 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'dożi oġhla.

#### Požoloġija għall-Ph+ ALL f'pazjenti adulti

Id-doża rakkomandata ta' Glivec hija  $600 \text{ mg}/\text{jum}$  għal pazjenti adulti b'Ph+ ALL. Esperti ematoloġiċi fl-imaniġġjar ta' din il-marda għandhom jiehdu hsieb is-superviżjoni tat-terapija tul il-fażijiet kollha tal-kura.

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

Għal pazjenti adulti b'Ph+ ALL li jkun reġa ħareġ jew li jkun refrattorju b'monoterapija ta' Glivec ta'  $600 \text{ mg}/\text{jum}$  huwa sigur, effettiv u jista' jingħata sakemm ikun hemm avvanz tal-marda.

#### Požoloġija għall-Ph+ ALL fi tfal

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

#### Požoloġija għal MDS/MPD

Id-doża ta' Glivec rakkomandata għal pazjenti adulti b'MDS/MPD hija  $400 \text{ mg}/\text{jum}$ .

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

### Požoloġija għal HES/CEL

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

Żieda tad-doża minn 100 mg għal 400 mg tista' tkun ikkonsidrata 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 GIST

Id-doża ta' Glivec rakkomandata għal pazjenti adulti b'GIST li ma jistax jitneħħa permezz ta' operazzjoni, u/ jew b'GIST li jkun malinn u metastatiku, hija 400 mg/jum.

It-tagħrif fuq l-effett li jkun hemm b'żieda fid-doża minn 400 mg għal 600 mg jew 800 mg f'pazjenti bi progressjoni fuq id-doża l-baxxa, huwa limitat (ara sezzjoni 5.1).

Kemm iddum il-kura: Fi provi kliniċi fuq pazjenti b'GIST, il-kura b'Glivec tkomplet sakemm kien hemm avvanz tal-marda. Meta saret l-analiżi, il-kura kienet iddum medja ta' 7 xhur (minn 7 ijiem sa 13-il xahar). L-effett li jirriżulta meta titwaqqaf il-kura wara li jkun inkiseb rispons tajjeb għadu ma ġiex investigat.

Id-doża rakkomandata ta' Glivec hija ta' 400 mg/jum għall-kura awżijari ta' pazjenti adulti wara t-tneħħija b'operazzjoni ta' GIST. L-aħjar tul ta' żmien ta' kura għadu ma ġiex stabbilit. It-tul ta' żmien ta' kura fil-provi kliniċi għal din l-indikazzjoni kien ta' 36-il xahar (ara sezzjoni 5.1).

### Požoloġija għal DFSP

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

### Tibdil tad-doża minhabba effetti avversi

#### *Effetti avversi mhux ematoloġiċi*

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

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

#### *Effetti ematoloġiċi avversi*

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

Tibdil fid-doża meta jkun hemm newtropaenja u tromboċitopenja:

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

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

### Popolazzjonijiet speċjali

#### Popolazzjoni pedjatrika

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

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' imatinib fit-tfal b'MDS/MPD, DFSP, GIST u HES/CEL li għandhom inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati waqt provi kliniċi. Data disponibbli hija ppublikata u mqassra fis-sezzjoni 5.1 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

#### Insuffiċjenza epatika

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

Klassifika ta' fwied li ma jkunx jaħdem normali:

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

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

AST = aspartate aminotransferase

#### Insuffiċjenza renali

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

#### Persuni aktar anzjani

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

### 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 Glivec jingħata fl-istess hin ma' medikazzjonijiet oħrajn, jista' jkun hemm nuqqas ta' qbil magħhom. Wieħed għandu joqgħod attent meta Glivec jittiehed ma' inibituri tal-protease, sustanzi kontra l-moffa azole, ċerti makrolidi (ara sezzjoni 4.5), sottostrati ta' CYP3A4 b'tieqa terapewtika dejqa (eż. cyclosporine, 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' Glivec 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

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

#### Epatotossicità

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

Każijiet ta' ħsara fil-fwied, inkluż insuffiċjenza tal-fwied u nekrozi epatika, dehru 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).

#### Retenzjoni ta' fluwidi

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



## Pazjenti b'mard tal-qalb

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

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

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

## Emorraġija gastrointestinali

Fl-istudju f'pazjenti b' GIST li ma jistax jitneħħa b'operazzjoni u/jew li huwa metastatiku, emorraġija 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' emorraġija f'pazjenti li jsofru minn GIST. Peress li zieda fil-vaskularità u tendenza ta' fsada hija parti naturali mill-proċess kliniku ta' GIST, prattici standard u proċeduri ta' monitoraġġ u maniġġjar ta' fsada fil-pazjenti kollha għandhom jintużaw.

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

## Sindrome tad-diżintegrazzjoni tat-tumur

Minhabba l-possibbiltà li jista' jkun hemm sindrome tad-diżintegrazzjoni 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 Glivec (ara sezzjoni 4.8).

## Riattivazzjoni tal-epatite B

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

Il-pazjenti għandhom jiġu ttestjati għal infezzjoni tal-HBV qabel ma tinbeda l-kura bi Glivec. 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'Glivec 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).

## Fototossicità

Wiehed għandu jevita li jkun espost għal xemx diretta jew inaqas it-tul ta' hin li jkun espost għaliha minhabba r-riskju ta' fototossicità b'rabta mat-trattament b'imatinib. Il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa sabiex jużaw miżuri fosthom ilbies protettiv u krema għal kontra x-xemx b'fattur għoli ta' protezzjoni mix-xemx (SPF).

## Mikroangjopatija trombotika

Inibituri ta' tyrosine kinase (TKIs - *tyrosine kinase inhibitors*) BCR-ABL ġew assoċjati ma' mikroangjopatija trombotika (TMA - *thrombotic microangiopathy*), inklużi rapporti ta' każijiet individwali għal Glivec (ara sezzjoni 4.8). Jekk is-sejbiet tal-laboratorju jew kliniċi assoċjati ma' TMA isehħu f'pazjent li jkun qed jirċievi Glivec, it-trattament għandu jitwaqqaf u għandha titlesta evalwazzjoni bir-reqqa għal TMA, inkluża l-attività ta' ADAMTS13 u d-determinazzjoni ta' antikorpi kontra ADAMTS13. Jekk antikorp kontra ADAMTS13 jiġi elevat flimkien ma' attività baxxa ta' ADAMTS13, it-trattament bi Glivec m'għandux jinbeda mill-ġdid.

## Testijiet tal-laboratorju

Waqt il-kura b'Glivec, għandhom isiru testijiet ta' l-għadd taċ-ċelluli kollha tad-dem, b'mod regolari. Il-kura b'Glivec ta' pazjenti b'CML ġieli kienet assoċjata ma' newtropenja u tromboċitopenja. 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'Glivec tista' titwaqqaf għal ftit jew id-doża tiġi mnaqqsa, hekk kif irakkomandat f'sezzjoni 4.2.

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

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

Kura fit-tul b'imatinib tista' tkun assoċjata ma' tnaqqis klinikament sinifikanti fil-funzjoni tal-kliewi. Għalhekk, il-funzjoni tal-kliewi għandha tiġi evalwata qabel il-bidu ta' terapija b'imatinib u mmonitorjata mill-qrib waqt it-terapija, b'attenzjoni partikolari għal dawk il-pazjenti li juru fatturi ta' riskju għal disfunzjoni renali. Jekk tkun osservata disfunzjoni renali, għandu jiġi preskritt immanigġjar u kura xierqa skont il-linji gwida ta' kura standard.

## Popolazzjoni pedjatrika

Kienu rrapportati każijiet ta' dewmien fir-rata li biha ikunu qed jikbru tfal u preadoloxxenti mogħtija imatinib. 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. Ġew osservati riżultati simili fi studju ta' osservazzjoni fil-popolazzjoni pedjatrika b'ALL. Huwa rakkomandat li wiehed josserva mill-qrib ir-rata li biha jkunu qed jikbru tfal meta jingħataw trattament b'imatinib (ara sezzjoni 4.8).

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

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

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

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

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

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

Imatinib iżid is- $C_{max}$  intermedju u l-AUC ta' simvastatin (sustanza li fuqa jaħdem is-CYP3A4) b' 2- u bi 3.5-il darba, rispettivament, u dan jindika li imatinib jinibixxi is-CYP3A4. Għalhekk, huwa rakkomandat li tintuża kawtela meta Glivec jingħata flimkien ma' sustanzi li fuqhom jaġixxi is-CYP3A4 u li għandhom medda terapewtika li hi żgħira (eż., cyclosporine, pimozide, tacrolimus, sirolimus, ergotamine, diergotamine, fentanyl, alfentanil, terfenadine, bortezomib, docetaxel u quinidine). Glivec jista' jżid il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' mediċini oħrajn li jiġu metabolizzati permezz tas-CYP3A4 (eż., triazolo-benzodiazepines, sustanzi bħal dihydropyridine li jibblokkaw il-kanali li minnhom jgħaddi l-kalċju għal goċ-ċelluli, xi tipi ta' sustanzi li jinibixxu lill-HMG-CoA reductase, jiġifieri l-istatins, eċċ.).

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

F'testijiet *in vitro* Glivec inibixxa l-attività tas-CYP2D6, isoenzima taċ-ċitokromju P450, f'konċentrazzjonijiet 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' sottostrati ta' CYP2D6, madankollu hija konsiljata l-attenzjoni għal sottostrati ta' CYP2D6 b'medda terapewtika dejqa bħal metoprolol. F'pazjenti kkurati b'metoprolol il-monitoraġġ kliniku għandu jkun meqjus.

*In-vitro*, Glivec jinibixxi paracetamol O-glucuronidation b'valur Ki ta' 58.5 mikromol/l. Din l-inibizzjoni ma gietx osservata *in vivo* wara l-ghoti ta' Glivec 400 mg u paracetamol 1000 mg. Doži oghla ta' Glivec u paracetamol ma gewx studjati.

Għaldaqstant għandha tintuża kawtela meta jkunu qed jintużaw doži għoljin ta' Glivec u paracetamol flimkien.

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

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

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

##### Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċettiv effettiv waqt il-kura u għal mill-inqas 15-il ġurnata wara li jitwaqqaf it-trattament bi Glivec.

##### Tqala

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

##### Treddigh

Hemm tagħrif limitat dwar id-distribuzzjoni ta' imatinib fil-ħalib tas-sider. Studji f'żewġ nisa li kienu qed iredgħu rrivelaw li kemm imatinib kif ukoll il-metabolit attiv tiegħu jistgħu jigu ddistribwiti fil-ħalib tas-sider. Il-proporzjon fil-ħalib u l-plażma studjat f'pazjenta waħda kien iddeterminat li kien 0.5 għal imatinib u 0.9 għall-metabolit, li jissuġġerixxi distribuzzjoni oghla tal-metabolit fil-ħalib. Meta tikkunsidra l-konċentrazzjoni ikkombinata ta' imatinib u tal-metabolit u l-akbar ammonti ta' ħalib li t-trabi jieħdu kuljum, l-esponiment totali jkun mistenni li jkun baxx (~10% ta' doża terapewtika). Madankollu, minhabba li l-effetti ta' esponiment tat-tarbija għal doża baxxa ta' imatinib mhumiex magħrufa, in-nisa m'għandhomx iredgħu waqt il-kura u għal mill-inqas 15-il ġurnata wara li jitwaqqaf it-trattament bi Glivec.

##### Fertilità

Fi studji mhux kliniċi, il-fertilità f'firien irġiel u nisa ma kenitx affettwata, minkejja li kienu osservati effetti fuq il-parametri riproduttivi (ara sezzjoni 5.3). Ma sarux studji fuq pazjenti mogħtija Glivec u l-effetti tiegħu fuq il-fertilità u l-gametoġenesi. Pazjenti imħassba dwar il-fertilità meta qed jingħataw kura bi Glivec għandhom jikkonsultaw mat-tabib tagħhom.

#### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

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

## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

Pazjenti li jkollhom stadji avvanzati ta' kanċer malinn jista' jkollhom għadd ta' kundizzjonijiet mediċi li jagħmlu l-identifikazzjoni tal-kawża ta' l-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-mediċina minhabba reazzjonijiet avversi tal-mediċina kienu osservati f'2.4% tal-pazjenti li jkunu għadhom kif ġew dijanjostikati, 4% tal-pazjenti fil-fażi kronika 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, l-istudju kellu jitwaqqaf minhabba reazzjonijiet avversi tal-mediċina f'4% tal-pazjenti.

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

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

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

### Reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi li ġew irrapportati aktar minn darba huma elenkati fil-tabella li ġejja, skond is-sistema jew l-organi li jaffettwaw u skond il-frekwenza tagħhom. Il-kategoriji tal-frekwenzi huma definiti bl-użu ta' din il-konvenzjoni li jmiss: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), rari ħafna ( $< 1/10,000$ ), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mniżżla skond il-frekwenza tagħhom bl-aktar frekwenti jitniżżlu l-ewwel.

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

**Tabella 1 Sommarju f' tabella ta' reazzjonijiet avversi**

<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>	
<i>Mhux Komuni:</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nasofaringite, pulmonite <sup>1</sup> , sinuzite, ċellulite, infezzjoni tan-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju, influwenza, infezzjoni tal-passaġġ tal-awrina, gastro-enteretite, sepsi
<i>Rari:</i>	Infezzjoni tal-fungu
<i>Mhux magħruf:</i>	Riattivazzjoni tal-epatite B*
<b>Neoplażmi beninni, malinni u dawġ mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)</b>	
<i>Rari:</i>	Sindrome tad-diżintegrazzjoni tat-tumur
<i>Mhux magħruf:</i>	Emorraġija mit-tumur/nekrozi tat-tumur*
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b>	
<i>Mhux magħruf:</i>	Xokk anafilattiku*
<b>Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika</b>	
<i>Komuni ħafna:</i>	Newtropsenja, tromboċitopenja, anemija
<i>Komuni:</i>	Pancitopenja, newtropsenja bid-deni
<i>Mhux komuni:</i>	Tromboċitemija, limfopenja, dipressjoni tal-mudullun, eżinofolja, limfadenopatija
<i>Rari:</i>	Anemija emolitika, mikroanġjopatija trombotika
<b>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</b>	
<i>Komuni:</i>	Anoressija
<i>Mhux komuni:</i>	Ipokalimija, żieda fl-aptit, ipofosfatemija, nuqqas ta' aptit, deidrazzjoni, gotta, iperuricemija, iperkalċimija, iperglicimija, iponatrimija
<i>Rari:</i>	Iperkalimija, ipomagnezimja
<b>Disturbi psikjatriċi</b>	
<i>Komuni:</i>	Nuqqas ta' rqađ
<i>Mhux komuni:</i>	Dipressjoni, tnaqqis fil-libido, ansjetà
<i>Rari:</i>	Stat konfużjonali
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>	
<i>Komuni ħafna:</i>	Uġiġħ ta' ras <sup>2</sup>
<i>Komuni:</i>	Sturdament, paresteżija, tibdil tat-togħma, ipoesteżija
<i>Mhux komuni:</i>	Emigranja, nġhas, sinkope, newropatija periferali, tixkil fil-memorja, xjatika, sindrome tas-sieq irrekwieta, tregħid, emorraġija ċerebrali
<i>Rari:</i>	Żieda fil-pressjoni ta' ġol kranju, konvulzjonijiet, nevríte ottika
<i>Mhux magħruf:</i>	Edima ċerebrali*
<b>Disturbi fl-ġhajnejn</b>	
<i>Komuni:</i>	Edema ta' ħabbet il-ġhajn, zieda fid-dmugħ, emorraġija tal-konġuntiva, konġuntivite, ġhajn tinħass xotta, vista mċajpra
<i>Mhux komuni:</i>	Irritazzjoni ta' l-ġhajnejn, uġiġħ fl-ġhajnejn, edema orbitali, emorraġija fl-isklera, emorraġija fir-retina, blefarite, edema makulari
<i>Rari:</i>	Katarretti, ġlawkoma, papilledema
<i>Mhux magħruf:</i>	Emorraġija fil-vitriju*
<b>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</b>	
<i>Mhux komuni:</i>	Vertigo, tisfir fil-widnejn, telf tas-smiġħ
<b>Disturbi fil-qalb</b>	
<i>Mhux komuni:</i>	Palpitazzjonijiet, takikardja, insufficjenza kongestiva tal-qalb <sup>3</sup> , edema fil-pulmun
<i>Rari:</i>	Arritmija, fibrillazzjoni atrijali, attakk tal-qalb, infart mijokardjaku, anġina pectoris, effużjoni perikardjali
<i>Mhux magħruf:</i>	Perikardite*, tamponade kardijaku*
<b>Disturbi vaskulari<sup>4</sup></b>	
<i>Komuni:</i>	Fwawar, emorraġija
<i>Mhux komuni:</i>	Pressjoni għolja, ematoma, ematoma subdurali, kesħa periferali, pressjoni baxxa, fenomenu ta' Raynaud
<i>Mhux magħruf:</i>	Trombozi/emboliżmu*

<b>Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali</b>	
<i>Komuni:</i>	Qtuġ ta' nifs, epistassi, sogħla
<i>Mhux komuni:</i>	Effużjoni fil-plewra <sup>5</sup> , uġiġ fil-faringi u fil-laringi, faringite
<i>Rari:</i>	Uġiġ fil-plewra, fibrozi fil-pulmun, pressjoni għolja fil-pulmun, emorraġija fil-pulmun
<i>Mhux magħruf:</i>	Insuffiċjenza respiratorja akuta <sup>11*</sup> , marda tal-interstizju tal-pulmun*
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>	
<i>Komuni ħafna:</i>	Dardir, dijarea, rimettar, dispepsja, uġiġ fl-addome <sup>6</sup>
<i>Komuni:</i>	Gass fl-istonku, nefha fl-addome, ittella' mill-istonku, stitikezza, ħalq xott, gastrite
<i>Mhux komuni:</i>	Stomatite, ulċeri fil-ħalq, emorraġija gastro-intestinali <sup>7</sup> , tifwieq, melena, esofagite, axxite, ulċera fl-istonku, rimettar tad-demem, kejlite, disfagja, pankreatite
<i>Rari:</i>	Kolite, iljus, marda ta' l-infjammazzjoni ta' l-imsaren
<i>Mhux magħruf:</i>	Ileus/imblukkar tal-imsaren*, titqib gastro-intestinali*, divertikulite*, ektażja vaskulari tal-antrum tal-istonku (GAVE)*
<b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b>	
<i>Komuni:</i>	Żieda fl-enzimi epatiċi
<i>Mhux komuni:</i>	Iperbilirubinemija, epatite, suffeġra
<i>Rari:</i>	Insuffiċjenza epatika <sup>8</sup> , nekrozi epatika
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</b>	
<i>Komuni ħafna:</i>	Edema mad-dawra ta' l-għajnejn, dermatite/ekżema/raxx
<i>Komuni:</i>	Ħakk, edema fil-wieċ, ġilda xotta, ħmura, alopeċja, tgħereq ħafna matul il-lejl, reazzjoni ta' fotosensittività
<i>Mhux komuni:</i>	Raxx bil-ponot, kontużjoni, żieda fl-għaraq, urtikarja, ekkimozi, tidbenġel malajr, ipotrikozi, ipopigmentazzjoni tal-ġilda, dermatite esfoljattiva, onikoklażi, follikulite, tikkek ħomor fil-ġilda, psorajizi, purpura, iperpigmentazzjoni tal-ġilda, joħorġu l-imsiemer, pannikulite <sup>12</sup>
<i>Rari:</i>	Dermatozi newtrofilika bid-deni akuta (sindrome ta' Sweet), telf ta' kulur fid-dwiefer, edima anġionewrotika, raxx bl-inafet, eritema multiforme, vaskulite lewkoklastika, sindrome ta' Stevens-Johnson, pustulozi ekzantematuża mifruxa akuta (AGEP), pemfigu*
<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)*, pseudoporfirja*
<b>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</b>	
<i>Komuni ħafna:</i>	Spazmi fil-muskoli u bugħawwieġ, uġiġ muskoluskelettrali inklużi mijalgja <sup>9</sup> , artralġja, u uġiġ fl-għadam <sup>10</sup>
<i>Komuni:</i>	Nefha fil-ġogi
<i>Mhux komuni:</i>	Ebusija fil-ġogi u l-muskoli, osteonekrosi*
<i>Rari:</i>	Dgħjufija muskolari, artrite, rabdomijolizi/mijopatija
<i>Mhux magħruf:</i>	Ittardjar fit-tkabbir tat-tfal*
<b>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</b>	
<i>Mhux komuni:</i>	Uġiġ renali, demm fl-awrina, insuffiċjenza renali akuta, żieda fil-frekwenza ta' l-awrina
<i>Mhux magħruf:</i>	Insuffiċjenza kronika tal-kliewi
<b>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</b>	
<i>Mhux komuni:</i>	Ginekomastja, funzjoni ħażina ta' l-erezzjoni, menorraġja, mestrwazzjoni irregolari, funzjoni sesswali ħażina, uġiġ fir-ras tal-beżżula, tkabbir tas-sider, edema fl-iskrotu
<i>Rari:</i>	corpus luteum emorraġiku/ċesta ta' l-ovarji emorraġika
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</b>	
<i>Komuni ħafna:</i>	Ritenzjoni ta' fluwidi u edema, għeja
<i>Komuni:</i>	Dgħjufija, deni, anasarca, dehriet, tregħid
<i>Mhux komuni:</i>	Uġiġ fis-sider, thossok ma tiflaħx

<b>Investigazzjonijiet</b>	
<i>Komuni hafna:</i>	Żieda fil-piż
<i>Komuni:</i>	Tnaqqis fil-piż
<i>Mhux komuni:</i>	Krejinina fid-demm tiżdied, creatine phosphokinase fid-demm jiżdied, lactate dehydrogenase jiżdied, alkaline phosphatase fid-demm jiżdied
<i>Rari:</i>	Amylase fid-demm jiżdied

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

#### 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 dożi kbar ta'  $\geq 750$  mg (fl-istudju ta' fażi I). Madankollu, il-frekwenzi ta' ċitopenji deħru biċ-ċar li kienu jiddependu wkoll fuq l-istadju tal-marda, tant li l-frekwenzi ta' newtropsenja tat-3 jew ir-4 grad ( $ANC < 1.0 \times 10^9/l$ ) u tromboċitopenji (għadd tal-plejtlets  $< 50 \times 10^9/l$ ) kienu bejn 4-6 darbiet oġhla fil-*blast crisis* jew fil-fażi l-imgħaġġla (59-64% u 44-63% fil-każijiet ta' newtropsenja u tromboċitopenja, rispettivament) meta mqabbla mal-frekwenzi li wieħed kien isib fil-każijiet ta' pazjenti li tkun għada kif ġiet dijanjostikata CML fil-fażi l-kronika (16.7% newtropsenja u 8.9% tromboċitopenja). F'CML, fil-fażi l-kronika, li kienet għada kif ġiet dijanjostikata, kien hemm newtropsenja tar-4 grad ( $ANC < 0.5 \times 10^9/l$ ) u tromboċitopenja (għadd tal-plejtlets  $< 10 \times 10^9/l$ ) f' 3.6% u f' < 1% tal-pazjenti, rispettivament. Dawn il-fażijiet ta' newtropsenja u tromboċitopenja damu medja ta' bejn 2-3 ġimghat u minn 3 sa 4 ġimghat, rispettivament. Dawn l-effetti s-soltu jtilqu jew bi tnaqqis fid-doża, jew inkella billi l-kura b'Glivec 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 isehħu fl-ewwel għadd ta' xhur tat-terapija.



Fl-istudju f'pazjenti b' GIST li ma jistax jitneħħa b'operazzjoni u/jew li huwa metastatiku, sehħet 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' emorraġġi fis-sistema gastro-intestinali jew fit-tumur, għallinqas f'xi whud minn dawn il-pazjenti. Newtropolinja ta' grad 3 u grad 4 kienet evidenti f' 7.5% f' 2.7% tal-pazjenti, rispettivament, u tromboċitopenja ta' grad 3 f' 0.7% tal-pazjenti. L-ebda pazjent ma żviluppa tromboċitopenja tar-4 grad. It-tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod (WBC) u fl-għadd ta' newtrofili kien isehħ l-aktar tul l-ewwel sitt ġimghat tat-terapija, u minn hemm-il quddiem il-livelli kienu jibqgħu relattivament stabbli.

#### Bijokimika

Żieda qawwija fil-livelli tat-transaminases (<5%) jew tal-bilirubin (<1%) kienet evidenti f'pazjenti b'CML u s-soltu kienet kontrollata bi tnaqqis fid-doża jew inkella billi kien imwaqqaf għal ftit żmien it-trattament (it-tul medjan ta' dawn l-episodji kien ta' bejn wieħed u ieħor, 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 żiediet ta' 4.8% ta' grad 3 jew 4 AST (aspartate aminotransferase) kienu evidenti. Iż-żieda fil-bilirubin kienet taħt 3%.

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

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

##### Riattivazzjoni tal-epatite B

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

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

## **4.9 Doża eċċessiva**

Esperjenza b'doži oġhla mid-doża terapewtika rrakkomandata hija limitata. Każi iżolati ta' doża eċċessiva bi Glivec kienu rrapportati 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 irrapportat f'dawn il-każijiet kien "mar għall-aħjar" jew "fieg". Każijiet li kienu rrapportati fuq firxa ta' doži differenti kienu kif ġej:

#### Popolazzjoni adulta

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

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

6400 mg (doża waħda): Każ wieħed irrapportat fil-letteratura ta' pazjent wieħed li sofrat minn nawsjja, rimettar, uġiġh fl-addome, deni, nefħa fil-wiċċ, għadd imnaqqas ta' newtrofils, żieda fit-transaminases.

8 sa 10 g (doża waħda): Rimettar u uġiġh gastrointestinali kienu rrapportati.

## Popolazzjoni pedjatrika

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

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

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi anti-neoplastiċi, inpeditori ta' tyrosine kinase BCR-ABL, Kodiċi ATC: L01EA01

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

#### Effetti farmakodinamiċi

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

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

Imatinib jinpedixxi wkoll lir-receptor tyrosine kinases għall-*growth factor* derivat mill-plejtlets (PDGF), PDGF-R, u l-*istem cell factor*(SCF), c-Kit, u b'hekk jinpedixxi effetti fil-livell ċellulari li jkunu assoċjati ma' PDGF u ma' SCF. *In vitro*, imatinib jinibixxi l-proliferazzjoni u jstimola l-apoptozi fiċ-ċelluli tat-tumur stromali gastro-intestinali (GIST), liema ċelluli jkunu jesprimu mutazzjoni *kit* li tattiva. Attivazzjoni kostituttiva tar-riċettur PDGF jew Abl protein tyrosine kinases bħala konsegwenza tal-fużjoni ma' proteini diversi imseħħbin jew produzzjoni kostituttiva ta' PDGF kienu implikati fil-patogenesi ta' MDS/MPD, HES/CEL u DFSP. Imatinib jinibixxi s-sinjalar u l-proliferazzjoni ta' ċelluli mmexxija minn PDGFR regolat hażin u attività ta' Abl kinase.

## Studji kliniċi fil-lewkimja majelojd kronika

L-effikaċja ta' Glivec hija bbażata fuq ir-rati ta' rispons globali ematoloġiċi u ċitogenetiċi u sopravivenza mingħajr avvanz. Bl-eċċezzjoni ta' CML fil-faġi kronika li tkun għada kif ġiet dijanjostikata, ma hemmx provi b'kontroll li juru xi benefiċċju mill-aspett kliniku, bħal xi titjib fis-sintomi li għandhom x'jaqsmu mal-marda jew xi żieda fis-sopravivenza.

Saru tliet studji kbar fuq livell internazzjonali, tat-tip *open-label* u mingħajr il-kontroll fil-faġi II, fuq pazjenti li kellhom CML li kienet pożittiva għall-kromosoma ta' Filadelfja (*Ph+*), fil-faġi avvanzata, *blast*, jew aċċelerata, u fuq pazjenti b'tipi oħrajn ta' lewkimja li huma *Ph+*, jew pazjenti b'CML fil-faġi kronika imma li fil-każ tagħhom l-kura bl-interferon-alpha (IFN) minn qabel ma hadmitx. Sar studju wieħed kbir tat-tip *open-label*, f'ħafna ċentri, internazzjonali u randomised fil-faġi III f'pazjenti li tkun għada kemm saritilhom id-dijanjosi ta' CML li tkun *Ph+*. Minbarra hekk, tfal kienu kurati f'żewġ studji ta' faġi I u wieħed ta' Faġi II.

Fl-istudji kliniċi kollha 38-40% tal-pazjenti kellhom  $\geq 60$  sena u 10-12% tal-pazjenti kellhom  $\geq 70$  sena.

### Il-faġi I-kronika, li tkun għada kif ġiet dijanjostikata

Dan l-istudju ta' faġi III qabbel il-kura b'Glivec waħdu mal-kura b'tahlita ta' interferon-alpha (IFN) u cytarabine (Ara-C) flimkien. Dawk il-pazjenti li wrew nuqqas ta' rispons għall-kura (nuqqas ta' rispons ematoloġiku sħiħ (CHR) mas-6 xahar, numru ta' ċelluli bojod li jkun qed jiżdied, l-ebda rispons ċitogenetiku sinifikanti (MCyR) sar-24 xahar), jew li ma baqghux jirrispondu għall-kura daqs kemm kienu fil-bidu (telfien ta' CHR jew ta' MCyR), jew li wrew intolleranza qawwija għall-kura, tħallew jaqilbu minn tip ta' trattament għall-iehor. F'dawk li hadu Glivec, id-doża kienet ta' 400 mg kuljum. F' dawk li hadu IFN, il-pazjenti kienu kurati b'doża mira ta' IFN ta' 5 MIU/m<sup>2</sup>/jum, taht il-ġilda, flimkien ma' Ara-C 20 mg/m<sup>2</sup>/jum, taht il-ġilda, għal 10 ijiem/xahar.

Total ta' 1,106 pazjenti tqassmu b'mod randomized, 553 f'kull fergħa ta' trattament. Il-karatteristiċi tal-linja bażika kienu bilanċjati sew bejn iż-żewġ fergħat. L-età medjana kienet ta' 51 sena (minn 18-70 sena), b' 21.9% tal-pazjenti jkollhom  $\geq 60$  sena. 59% kienu rġiel filwaqt li 41% kienu nisa; 89.9% kienu kawkażi u 4.7% kienu pazjenti suwed. Seba' snin wara li kien reklutat l-aħħar pazjent, iż-żmien medjan ta' kemm damet il-kura preferita kien 82 u 8 xhur fil-friegħi bi Glivec u IFN, rispettivament. Iż-żmien medjan ta' kemm damet il-kura tat-tieni għażla bi Glivec kien 64 xahar. B'mod ġenerali, f'pazjenti li qed jirċievu Glivec bħala l-kura preferita, il-medja tad-doża li nġhatat kuljum kienet  $406 \pm 76$  mg. Il-punt aħħari ta' l-effikaċja primarja ta' l-istudju hija s-sopravivenza mingħajr avvanz. L-avvanz kien meqjus bħala kwalunkwe minn dawn l-eventi li ġejjin: avvanz għall-faġi aċċelerata jew blast crisis, mewt, telf ta' CHR jew MCyR, jew f'pazjenti li mhux qed jirċievu CHR żieda fil-WBC minkejja maniġġjar terapewtiku xieraq. Rispons ċitogenetiku maġġuri, rispons ematoloġiku, rispons molekulari (stima tar-residwu minimu tal-marda), żmien għal biex il-pazjent jgħaddi għall-Faġi aċċelerata jew blast crisis u sopravivenza huma punti aħħarin sekondarji ewlenin. Data tar-rispons qed jintwerew f'Tabella 2.

**Tabella 2 Studju CML li jkun għadu kif ġie dijanjostikat (tagħrif ta' 84-xahar)**

<b>(Ir-rati ta' l-aħjar rispons)</b>	<b>Glivec n=553</b>	<b>IFN+Ara-C N=553</b>
<b>Rispons ematoloġiku</b>		
n (%) tar-rata ta' CHR [95% CI]	534 (96.6%)* [94.7%, 97.9%]	313 (56.6%)* [52.4%, 60.8%]
<b>Rispons ċitogenetiku</b>		
n (%) Rispons maġġuri [95% CI]	490 (88.6%)* [85.7%, 91.1%]	129 (23.3%)* [19.9%, 27.1%]
n (%) ta' CyR shaħ	456 (82.5%)*	64 (11.6%)*
n (%) ta' CyR parzjali	34 (6.1%)	65 (11.8%)
<b>Rispons molekulari**</b>		
Rispons Maġġuri fit-12-il xahar (%)	153/305=50.2%	8/83=9.6%
Rispons Maġġuri fir-24 xahar (%)	73/104=70.2%	3/12=25%
Rispons Maġġuri fl-84 xahar (%)	102/116=87.9%	3/4=75%
* p<0.001, test ezatt ta' Fischer		
** perċentwali tar-rispons molekulari huma bbażati fuq il-kampjuni disponibbli		
<b>Kriterji ta' rispons ematoloġiku (ir-risponsijiet kollha jridu jkunu konfermati wara ≥ 4 ġimghat):</b>		
WBC < 10 x 10 <sup>9</sup> /l, plejtlet < 450 x 10 <sup>9</sup> /l, majeloċita+metamajeloċita < 5% fid-demmm, l-ebda blasts u promajeloċiti fid-demmm, bażofils < 20%, l-ebda involviment 'l barra mill-mudullun.		
<b>Kriterji ta' rispons ċitogenetiku:</b> shaħ (0% ta' metafasi jiet Ph+), parzjali (1-35%), minuri (36-65%) jew minimi (66-95%). Reazzjoni ta' importanza (0-35%) tiġbor flimkien kemm risponsijiet shaħ kif ukoll dawk parzjali.		
<b>Kriterji ta' rispons molekulari maġġuri:</b> fid-demmm periferali tnaqqis ta' ≥ 3 logaritmi fl-ammont tat-traskritti Bcr-Abl (imkejja b' assay ta' reverse transcriptase kwantitattiv li jinqara f' dak il-ħin stess) fuq linja bażika standardizzata.		

Ir-rati ta' rispons ematoloġiku komplet, rispons ċitogenetiku maġġuri u rispons ċitogenetiku komplet wara kura bit-terapija preferita kienu stmati bl-approċċ Kaplan-Meier, li bihom nuqqas ta' risponsijiet kienu ċensurati fil-jum ta' l-aħħar eżami. B'dan l-approċċ, ir-rati kumulativi stmati għall-kura preferita bi Glivec tjiebu minn 12-il xahar ta' terapija għal 84 xahar ta' terapija kif ġej: CHR minn 96.4% għal 98.4% u CCyR minn 69.5% għal 87.2% rispattivament.

Waqt il-follow-up fis-7 snin ta' wara, kien hemm 93 (16.8%) eventi ta' avvanz fil-fergħa Glivec: 37 (6.7%) li jinvolvu avvanz għall-Faži aċċelerata/blast crisis, 31 (5.6%) telf ta' MCyR, 15 (2.7%) telf ta' CHR jew žieda fil-WBC, u 10 (1.8%) mwiet mhux relatati ma' CML. B'kuntrast, kien hemm 165 (29.8%) eventi fil-fergħa IFN+Ara-C, li minnhom 130 sehħew waqt il-kura preferita b'IFN+Ara-C.

Ir-rata ta' pazjenti ħielsa minn avvanz għall-Faži aċċelerata jew blast crisis fl-84 xahar kien oġhla b'mod sinifikanti mill-fergħa ta' Glivec imqabbel mal-fergħa ta' IFN (92.5% versus 85.1%, p<0.001). Ir-rata ta' avvanz kull sena għall-daži imghaġġla jew blast crisis naqset maż-żmien bit-terapija u kienet anqas minn 1% kull sena fir-raba u ħames sena, Ir-rata stmata ta' sopravvivenza ħielsa minn avvanz fl-84 xahar kienet 81.2% fil-fergħa ta' Glivec u 60.6% fil-fergħa tal-kontroll (p<0.001). Ir-rati annwali ta' avvanz ta' kull tip għal Glivec ukoll naqsu biż-żmien.

Total ta' 71 (12.8%) u 85 (15.4%) ta' pazjenti mietu fil-gruppi ta' Glivec u IFN + Ara-C, rispettivament. Fl-84 xahar is-sopravivenza globali hija stmata 86.4% (83, 90) vs 83.3% (80, 87) fil-gruppi randomised Glivec u IFN + Ara-C, rispettivament ( $p=0.073$ , test log-rank). Dan il-punt aħhari żmien-ghall-event huwa effettwat bil-qawwa mill-qlib minn IFN+Ara-C għal Glivec. L-effett ta' Glivec fuq sopravivenza fil-fażi kronika, CML li jkun għadu kif ġie dijanjostikat ġie eżaminat aktar f'analizi retrospettiva bid-data t'hawn fuq li kienet rappurtata bi Glivec mad-data primarja minn studju ieħor ta' Fażi III b'IFN+Ara-C ( $n=325$ ) b'regimen identiku. F'din l-analizi retrospettiva, is-superjorità ta' Glivec fuq IFN+Ara-C fis-sopravivenza globali kienet dimostrata ( $p<0.001$ ); fi żmien 42 xahar, 47 (8.5%) pazjenti fuq Glivec u 63 (19.4%) pazjenti fuq IFN+Ara-C kienu mietu.

Il-grad ta' rispons ċitogenetiku u rispons molekulari kellu effett ċar fuq il-konsegwenzi fit-tul f'pazjenti fuq Glivec. Filwaqt li 96% (93%) tal-pazjenti b'CCyR (PCyR) kienu stmati li kienu hielsa minn avvanz fit-12-il xahar għall-Fażi aċċelerata/blast crisis fl-84 xahar, 81% biss tal-pazjenti minghajr MCyR fit-12-il xahar kienu hielsa minn avvanz għal CML fl-84 xahar ( $p<0.001$  globali,  $p=0.25$  bejn CCyR u PCyR). Għal pazjenti bi tnaqqis fit-*transcripts* Bcr-Abl ta' mill-anqas 3 *logarithms* fit-12-il xahar, il-probabilità li l-pazjent jibqa' hieles minn avvanz għall-Fażi aċċelerata/blast crisis kienet 99% fl-84 xahar. Sejbiet simili kienu evidenti minn analizi *landmark* ta' 18-il xahar.

F'dan l-istudju, ziediet tad-doża thallew minn 400 mg kuljum għal 600 mg kuljum, imbagħad minn 600 mg kuljum għal 800 mg kuljum. Fl-42 xahar follow-up ta' wara, 11-il pazjent kellhom telf konfermat (fi żmien 4 ġimgħat) minn meta kellhom rispons ċitogenetiku. Minn dawn il-11-il pazjent, 4 pazjenti laħqu 800 mg kuljum, li 2 minnhom reġgħu kisbu rispons ċitogenetiku (1 parzjali u 1 komplet, dan ta' l-aħħar kellu wkoll rispons molekulari), filwaqt li mis-7 pazjenti li ma ziedux id-doża, wiehed biss kiseb mill-ġdid rispons ċitogenetiku komplet. Il-perċentwali ta' xi whud mir-reazzjonijiet avversi kien oghla fl-40 pazjent li kellhom id-doża miżjuda għall-800 mg kuljum imqabbla mal-popolazzjoni tal-pazjenti qabel ziediet id-doża ( $n=551$ ). Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar frekwenti kienu jinkludu emmorraġġi gastro-intestinali, kongunktivite u ziediet fit-transaminases jew bilirubin. Reazzjonijiet avversi oħrajn kienu rappurtati bl-istess frekwenza jew anqas.

#### Il-fażi kronika, meta Interferon ma hadimx

532 il-pazjent adult ġew kurati b'doża tal-bidu ta' 400 mg. Il-pazjenti ġew imqassma fi tliet kategoriji prinċipali: nuqqas ta' suċċess mill-aspett matolaġiku (29%), nuqqas ta' suċċess mill-aspett ċitogenetiku (35%), jew inkella nuqqas ta' tolleranza għall-interferon (36%). Il-pazjenti kienu kollha rċievew medjan ta' 14-il xahar ta' terapija b'IFN minn qabel, f'doži ta'  $\geq 25 \times 10^6$  IU/ġimgħa u lkoll kienu f'fażi kronika avvanzata fiż-żmien, bi żmien medjan minn meta kienet saret id-dijanjosji, ta' 32 xahar. Il-fattur varjabbli ewlieni ta' l-effikaċja fl-istudju, kien ir-rata ta' rispons ċitogenetiku maġġuri (rispons shieh u parzjali, 0 sa 35% ta' metafażijiet *Ph+* fil-mudullun).

F'dan l-istudju 65% tal-pazjenti kellhom rispons ċitogenetiku maġġuri li kien komplet f' 53% (43% konfermati) tal-pazjenti (Tabella 3). Rispons ematologiku shih ntlahaq f' 95% tal-pazjenti.

### Il-faži aċċelerata

235 pazjent bil-marda fil-faži aċċelerata ġew reklutati. L-ewwel 77 pazjent inbdew fuq doża ta' 400 mg, u aktar tard il-protokoll kien irranġat sabiex ikun permess li jintuzaw doži oġhla u fil-fatt il-158 il-pazjent li kien għad fadal inbdew b'doża ta' 600 mg.

Il-varjant ewlieni ta' l-effikaċja kien ir-rata ta' rispons ematoloġiku, li ġie rapportat jew bħala rispons ematoloġiku komplet, jew l-ebda evidenza ta' lewkimja (jiġifieri l-clearance tal-blasts mill-mudullun u mid-demem, imma mingħajr mad-demem fil-periferiji jkun reġa' ġie f'tiegħu bħalma jiġri fil-każ ta' rispons komplet), jew ir-ritorn għal CML fil-faži kronika. Konferma ta' rispons ematoloġiku ntlahqet f'71.5% tal-pazjenti (Tabella 3). Fatt importanti huwa li 27.7% tal-pazjenti kellhom ukoll reazzjoni ċitogenetika maġġuri, li kienet kompleta fi 20.4% (ikkonfermata fi 16%) tal-pazjenti. F'dawk il-pazjenti li ġew ikkurati b' 600 mg, l-istimi attwali għall-medjan ta' sopravivenza hielsa minn avvanz u sopravivenza globali kienu 22.9 u 42.5 xhur, rispettivament.

### Majelojd blast crisis

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

Il-varjant ewlieni ta' l-effikaċja kien ir-rata ta' rispons ematoloġiku, li ġie rapportat bħala, jew rispons ematoloġiku komplet, jew l-ebda evidenza ta' lewkimja, jew ir-ritorn għal CML fil-faži kronika, bl-użu ta' l-istess kriterji li ntużaw fl-istudju fuq il-faži l-aċċelerata. F'dan l-istudju, 31% tal-pazjenti kellhom reazzjoni ematoloġika (36% f'pazjenti mhux ikkurati minn qabel u 22% f'pazjenti li kienu kurati minn qabel). Ir-rata tar-rispons kienet ukoll 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 kienux ħadu trattament minn qabel u f'dawk li kienu ħaduh kienet ta' 7.7 u 4.7 xhur, rispettivament.

### Limfojd blast crisis

Numru limitat ta' pazjenti kienu reklutati fi studji ta' faži I ( $n=10$ ). Ir-rata ta' rispons ematoloġiku kienet ta' 70% b'tul ta' żmien ta' minn 2-3 xhur.

**Tabella 3 Rispons f'adult bl-istudji CML**

	Studju 0110 Data ta' 37 xahar Fazi Kronika, meta IFN ma ħadimx (n=532)	Studju 0109 Data ta' 40.5 xahar Fazi aċċelerata (n=235)	Studju 0102 Data ta' 38 xahar Majelojd <i>blast crisis</i> (n=260)
	% tal-pazjenti ( <i>CI</i> <sub>95%</sub> )		
Rispons ematoloġiku <sup>1</sup>	95% (92.3-96.3)	71% (65.3-77.2)	31% (25.2-36.8)
Rispons ematoloġiku komplet (CHR)	95%	42%	8%
L-ebda evidenza ta' lewkimja (NEL)	Ma jgħoddx	12%	5%
Ritorn għall-fazi l-kronika (RTC)	Ma jgħoddx	17%	18%
Rispons ċitoġenetiku maġġuri <sup>2</sup>	65% (61.2-69.5)	28% (22.0-33.9)	15% (11.2-20.4)
Komplet (Konfermati <sup>3</sup> ) [95% CI]	53% (43%) [38.6-47.2]	20% (16%) [11.3-21.0]	7% (2%) [0.6-4.4]
Parzjali	12%	7%	8%
<p><sup>1</sup> <b>Kriterji ta' rispons ematoloġiku (ir-risponsijiet kollha jridu jkun ikkonfermati wara ≥ 4 ġimghat):</b>            CHR: Studju 0110 [WBC &lt; 10 x 10<sup>9</sup>/l, plejtlets &lt; 450 x10<sup>9</sup>/l, majeloċita+metamajeloċita &lt; 5% fid-demmm, l-ebda blasts u promajeloċiti fid-demmm, bażofils &lt; 20%, l-ebda involviment 'l barra mill-mudullun] u fi studji 0102 u 0109 [ANC ≥ 1.5 x 10<sup>9</sup>/l, plejtlets ≥ 100 x10<sup>9</sup>/l, l-ebda blasts fid-demmm, blasts fil-mudullun &lt; 5% u l-ebda mard barra l-mudullun]            NEL L-istess kriterji bħal ta' CHR imma ANC ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/l u plejtlets ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/l (0102 u 0109 biss)            RTC &lt; 15% blasts fil-mudullun u fid-demmm fil-periferiji, &lt; 30% blasts+promajeloċiti fil-mudullun u fid-demmm fil-periferiji, &lt; 20% bażofils fid-demmm fil-periferiji, l-ebda involviment 'l barra mill-mudullun ħlief għall-involviment tal-milsa u tal-fwied (għal 0102 u 0109 biss).            BM = Mudullun, PB = demmm fil-periferiji</p> <p><sup>2</sup> <b>Kriterji għar-risponsijiet ċitoġenetiċi:</b>            Rispons maġġuri jiġbor flimkien kemm ir-risponsijiet kompleti kif ukoll daww parzjali: kompleti (0% ta' metafasijiet Ph+), parzjali (1-35%).</p> <p><sup>3</sup> Rispons ċitoġenetiku komplet ikkonfermat permezz tat-tieni valutazzjoni ċitoġenetika tal-mudullun magħmula mill-inqas xahar wara l-ewwel studju fuq il-mudullun.</p>			

### Popolazzjoni pedjatrika

B'kollox 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 reklutati fi prova ta' fażi I li fiha d-doża kienet tiżdied. 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' Glivec ta' 260 mg/m<sup>2</sup>/jum (n=5), 340 mg/m<sup>2</sup>/jum (n=9), 440 mg/m<sup>2</sup>/jum (n=7), u 570 mg/m<sup>2</sup>/jum (n=5). Minn 9 pazjenti b'CML fil-fażi 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 kronika u li ma kienux għadhom irċevew kura kienu reklutati fi prova open-label, f'hafna ċentri, b'fergħa waħda tal-fażi II. Il-pazjenti kienu kurati b'Glivec 340 mg/m<sup>2</sup>/jum, mingħajr interuzzjonijiet jekk ma jkunx hemm tossiċità li tillimita d-doża. Il-kura bi Glivec twassal għal rispons mghaġġel f'pazjenti pedjatriċi li kienu għadhom kif ġew dijanjostikati b'CML b'CHR ta' 78% wara 8 ġimghat ta' terapija. Ir-rata għolja ta' CHR tkun missieħba b'żvilupp ta' rispons ċitogenetiku komplet (CCyR) ta' 65% li jaqbel mar-riżultati miksuba fl-adulti. Minbarra hekk, rispons ċitogenetiku parzjali (PCyR) kien evidenti f'16% għal MCyR ta' 81%. Il-maġġoranza tal-pazjenti li kisbu CCyR żviluppaw is-CCyR bejn it-3 u l-10 xahar b'ħin medjan għar-rispons bażat fuq l-istima Kaplan-Meier ta' 5.6 xhur.

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

### Provi kliniċi f'Ph+ ALL

#### Ph+ ALL li jkunu għadhom kif ġew dijanjostikati

Fi studju kontrollat (ADE10) ta' imatinib versus induzzjoni b'kimoterapija f'55 pazjent li kienu għadhom kif ġew dijanjostikati ta' etajiet minn 55 sena 'l fuq. imatinib użat waħdu wassal għal rispons ematoloġiku komplet b'rata ogħla minn kimoterapija (96.3% vs 50%; p=0.001). Meta terapija ta' sokkors b'imatinib ingħatat f'pazjenti li ma wrewx rispons jew li urew rispons fqir għall-kimoterapija, irriżulta li 9 pazjenti (81.8%) minn 11 kisbu rispons ematoloġiku komplet. Dan l-effett kliniku kien assoċjat ma' tnaqqis akbar fil-bcr-abl transcripts fil-pazjenti kurati b'imatinib milli fil-fergħa tal-kimoterapija wara 2 ġimghat ta' terapija (p=0.02). Il-pazjenti kollha rċevew imatinib u terapija konsolidata (ara Tabella 4) wara induzzjoni u l-livelli ta' bcr-abl transcripts kienu identiċi fiż-żewġ friegħi mat-8 ġimgha. Kif mistenni mill-mod kif ġie diżenjat dan l-istudju, ma kienx hemm differenzi fit-tul taż-żmien ta' remissjoni, sopravivenza ħielsa 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 ħielsa 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'kimoterapija (ara Tabella 4) 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 ħielsa mill-marda (DFS) u sopravivenza globali (OS) qabzu sena 1 b'mod fiss u kienu superjuri għall-kontroll storiku (DFS p<0.001; OS p<0.0001) f'zewġ studji (AJP01 u AUS01).



**Tabella 4 Regimen ta' kimoterapija kombinata ma' imatinib**

<b>Studju ADE10</b>	
Qabel il-fazi	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> oralii, jiem 1-5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., jiem 3, 4, 5; MTX 12 mg <i>intrathecal</i> , jum 1
Induzzjoni tar-remissjoni	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> orali, jiem 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., jiem 7, 14; IDA 8 mg/m <sup>2</sup> i.v. (0.5 h), jiem 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h) jum 1; Ara-C 60 mg/m <sup>2</sup> i.v., jiem 22-25, 29-32
Terapija t'acċertament I, III, V	MTX 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), jiem 1, 15; 6-MP 25 mg/m <sup>2</sup> orali, jiem 1-20
Terapija t'acċertament II, IV	Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), jiem 1-5; VM26 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), jiem 1-5
<b>Studju AAU02</b>	
Terapija t'acċertament ( <i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicin 30 mg/m <sup>2</sup> i.v., jiem 1-3, 15-16; VCR 2 mg doża totali i.v., jiem 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m <sup>2</sup> i.v., jiem 1, 8; Prednisone 60 mg/m <sup>2</sup> orali, jiem 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> /12 h i.v. (3 h), jiem 1-4; Mitoxantrone 10 mg/m <sup>2</sup> i.v. jiem 3-5; MTX 15 mg <i>intrathecal</i> , jum 1; Methylprednisolone 40 mg <i>intrathecal</i> , jum 1
<b>Studju ADE04</b>	
Qabel il-fazi	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> orali, jiem 1-5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., jiem 3-5; MTX 15 mg <i>intrathecal</i> , jum 1
Terapija ta' induzzjoni I	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> orali, jiem 1-5; VCR 2 mg i.v., jiem 6, 13, 20; Daunorubicin 45 mg/m <sup>2</sup> i.v., jiem 6-7, 13-14
Terapija ta' induzzjoni II	CP 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), jiem 26, 46; Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), jiem 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m <sup>2</sup> orali, jiem 26-46
Terapija t'acċertament	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> orali, jiem 1-5; Vindesine 3 mg/m <sup>2</sup> i.v., jum 1; MTX 1.5 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), jum 1; Etoposide 250 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h) jiem 4-5; Ara-C 2x 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 h, q 12 h), jum 5
<b>Studju AJP01</b>	
Terapija ta' induzzjoni	CP 1.2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 h), jum 1; Daunorubicin 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), jiem 1-3; Vincristine 1.3 mg/m <sup>2</sup> i.v., jiem 1, 8, 15, 21; Prednisolone 60 mg/m <sup>2</sup> /jum orali
Terapija t'acċertament	Alternar bejn kors ta' kimoterapija: Kimoterapija b'doża għolja ta' MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), jum 1, u Ara-C 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (q 12 h), jiem 2-3, għal 4 ċikli
Manteniment	VCR 1.3 g/m <sup>2</sup> i.v., jum 1; Prednisolone 60 mg/m <sup>2</sup> orali, jiem 1-5

<b>Studju AUS01</b>	
Terapija ta' induzzjoni-açcertament	Reġimen iper-CVAD: CP 300 mg/m <sup>2</sup> i.v. (3 h, q 12 h), jiem 1-3; Vincristine 2 mg i.v., jiem 4, 11; Doxorubicine 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), jum 4; DEX 40 mg/jum f'jiem 1-4 u 11-14, alternati b'MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), jum 1, Ara-C 1 g/m <sup>2</sup> 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-reġimens 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 ġol-vini	

### Popolazzjoni pedjatrika

Fl-istudju I2301, total ta' 93 pazjent pedjatriċi, adolexxenti u adulti żgħażaġħ (minn sena sa 22 sena) b'Ph+ ALL issieħbu fi prova f'fażi III *open-label*, multiċentrika, b'koorti sekwenzjali, mhux randomizzata, u ngħataw trattament b'Glivec (340 mg/m<sup>2</sup>/kuljum) flimkien ma' kemoterapija intensiva wara terapija ta' induzzjoni. Glivec ingħata b'mod intermittenti b'koorti ta' 1-5, b'żieda fid-dewmien u bi tnedija bikrija ta' Glivec minn koorti għal koorti; koorti 1 jingħata l-anqas intensità u koorti 5 jingħata l-ogħla intensità ta' Glivec (l-iktar dewmien fi granet b'doża ta' Glivec kuljum b'mod kontinwu matul l-ewwel korsijiet ta' trattament b'kemoterapija). Espożizzjoni kontinwa kuljum għal Glivec kmieni waqt il-proċess ta' trattament flimkien ma' kemoterapija lil pazjenti f'koorti 5 (n=50) tejbju s-sopravivenza ħielsa minn kull episodju (EFS) f'4 snin mqabbel mal-kontrolli storiċi (n=120), li ngħataw kemoterapija standard mingħajr Glivec (69.6% vs 31.6%, rispettivament). L-OS stmat f'4 snin fost il-pazjenti f'koorti 5 kien ta' 83.6% mqabbel mal-44.8% fost il-kontrolli storiċi. 20 mill-50 (40%) pazjent f'koorti 5 ngħataw trapjant tal-mudullun ematopoetiku.

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

Blokk 1 ta' tishih (3 ġimghat)	VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /kuljum, IV): jiem 1-5 Ifosfamide (1.8 g/m <sup>2</sup> /kuljum, IV): jiem 1-5 MESNA (360 mg/m <sup>2</sup> /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 ġimghat)	Methotrexate (5 g/m <sup>2</sup> fuq medda ta' 24 siegħa, IV): jum 1 Leucovorin (75 mg/m <sup>2</sup> fis-36 siegħa, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> /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-ġdid (3 ġimghat)	VCR (1.5 mg/m <sup>2</sup> /kuljum, IV): jiem 1, 8, u 15 DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> /bolus kuljum, IV): jiem 1 u 2 CPM (250 mg/m <sup>2</sup> /doża q12h x 4 doI, IV): jiem 3 u 4 PEG-ASP (2500 IUnitajiet/m <sup>2</sup> , 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 <sup>2</sup> /kuljum, PO): jiem 1-7 u 15-21

Blokk 1 ta' intesifikazzjoni (9 ġimghat)	Methotrexate (5 g/m <sup>2</sup> fuq medda ta' 24 siegħa, IV): jiem 1 u 15 Leucovorin (75 mg/m <sup>2</sup> fis-36 siegħa, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> /kuljum, IV): jiem 22-26 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> /kuljum, IV): jiem 22-26 MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> /kuljum, IV): jiem 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): jiem 27-36 jew sa ANC > 1500 postnadir ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> , q12h, IV): jiem 43, 44 L-ASP (6000 IUnitajiet/m <sup>2</sup> , IM): jum 44
Blokk 2 ta' tnedija mill-ġdid (3 ġimghat)	VCR (1.5 mg/m <sup>2</sup> /kuljum, IV): jiem 1, 8 u 15 DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> /bolus kuljum, IV): jiem 1 u 2 CPM (250 mg/m <sup>2</sup> /doża q12h x 4 doži, iv): Jiem 3 u 4 PEG-ASP (2500 IUnitajiet/m <sup>2</sup> , 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 <sup>2</sup> /kuljum, PO): jiem 1-7 u 15-21
Blokk 2 ta' intesifikazzjoni (9 ġimghat)	Methotrexate (5 g/m <sup>2</sup> fuq medda ta' 24 siegħa, IV): jiem 1 u 15 Leucovorin (75 mg/m <sup>2</sup> fis-36 siegħa, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> /kuljum, IV): jiem 22-26 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> /kuljum, IV): jiem 22-26 MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> /kuljum, IV): jiem 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): jiem 27-36 jew sa ANC > 1500 postnadir ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> , q12h, IV): jiem 43, 44 L-ASP (6000 IUnitajiet/m <sup>2</sup> , IM): jum 44
Manutenzjoni (ċikli ta' 8-ġimghat) Ċikli 1-4	MTX (5 g/m <sup>2</sup> fuq medda ta' 24 siegħa, IV): jum 1 Leucovorin (75 mg/m <sup>2</sup> fis-36 siegħa, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> , IV): jiem 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /jum PO): jiem 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /jum, PO): jiem 8-28 Methotrexate (20 mg/m <sup>2</sup> /ġimgha, PO): jiem 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> , IV): jiem 29-33 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> , 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-pazjent kollha li huma CNS1 u CNS2 waqt id-dijanjosi 18 Gy f' 10 frazzjonijiet għal pazjenti li huma CNS3 waqt id-dijanjosi VCR (1.5 mg/m <sup>2</sup> /kuljum, IV): jiem 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /kuljum, PO): jiem 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /kuljum, PO): jiem 11-56 (Miżmuma 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 <sup>2</sup> /ġimgha, PO): jiem 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

Manutenzjoni (ċikli ta' 8-ġimgħat) Ċikli 6-12	VCR (1.5 mg/m <sup>2</sup> /kuljum, IV): jiem 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /kuljum, PO): jiem 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /kuljum, PO): jiem 1-56 Methotrexate (20 mg/m <sup>2</sup> /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 taħt 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 multicentriku, *open-label*, randomizzat li kien jinkludi 128 pazjent (1 sa< 18-il sena) ttrattati b'imatinib flimkien ma' kemoterapija. Tagħrif dwar is-sigurtà minn dan l-istudju jidher li hu skont il-profil ta' sigurtà ta' imatinib f' pazjenti b' Ph+ ALL.

#### Ph+ ALL li jirkadi/rifrattorju

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

#### Provi kliniċi f' MDS/MPD

L-esperjenza bi Glivec għal din l-indikazzjoni hija limitata ħafna u hija bażata fuq rati ta' rispons ematoloġiku u ċitogenetiku. M'hemm prowi kliniċi li juru benefiċċju kliniku jew zieda fis-sopravivenza. Prova klinika waħda open label, f' ħafna ċentri, ta' Fażi II (studju B2225) kien imwettaq billi Glivec 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 trattati b' Glivec 400 mg kuljum. Tlett 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-pazjenti kienu bejn 20 u 72 sena.

Inħoloq 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 Glivec. It-23 pazjent imsieħba fir-registru ngħataw Glivec 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 waħda valida, ir-rata ta' rispons għas-CHR, għas-CCyR u għall-MR kienet ta' 20/22 (90.9%), 9/9 (100%) u 11/17 (64.7%), rispettivament.

Minbarra hekk, 24 pazjent ieħor b'MDS/MPD kienu rappurtati f'13-il publikazzjoni. 21 pazjent kienu kurati b'Glivec 400 mg kuljum, waqt it-3 pazjenti l-oħra irċewew doġi aktar baxxi. Fi hđax-il pazjent, tibdil fil-ġene PDGFR kien misjub, 9 minnhom kisbu CHR u 1 PHR. L-etajiet ta' dawn il-pazjenti kienu bejn 2 u 79 sena. F'publikazzjoni reċenti tagħrif aġġornat minn 6 minn dawn il-11 il-pazjent ħabbar li dawn il-pazjenti kollha baqgħu taħt kontroll (medda bejn 32-38 xahar). L-istess publikazzjoni rappurtat data fuq żmien twil ta' follow-up minn 12 pazjenti b'MDS/MPD b'tibdil fil-ġene PDGFR (5 pazjenti minn studju B2225). Dawn il-pazjenti irċewew Glivec għal medjan ta' 47 xahar (medda 24 jum-60 xahar). F'6 minn dawn il-pazjenti, il-follow-up issa jaqbeż l-4 snin. Hđax il-pazjent kisbu CHR malajr, għaxra kellhom fejqan għal kollox mill-anormalitajiet ċitogenetiċi u tnaqqis jew tneħħija tat-transcripts ta' fużjoni kif imkejla 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-dijanjosu (medda 25-234). L-użu ta' Glivec f'pazjenti li ma jkollhomx traslokazzjoni ġeneralment ma tirriżulta fl-ebda titjeb.

M'hemmx provi kkontrollati fost pazjenti pedjatriċi b'MDS/MPD. Kienu rappurtati 5 pazjenti b'MDS/MPD b'assoċjazzjoni ma' riarranġamenti tal-ġene PDGFR f'4 publikazzjonijiet. L-età ta' dawn il-pazjenti kienet minn 3 xhur sa 4 snin u imatinib inġhata f'doża ta' 50 mg kuljum jew f'doġi li jvarjaw minn 92.5 sa 340 mg/m<sup>2</sup> 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 Glivec 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'Glivec minn 100 mg sa 1,000 mg kuljum. 162 pazjent ieħor b'HES/CEL, rappurtati f'35 rapporti ta' kazijiet u serje ta' kazijiet li ġew publikati irċewew Glivec b'doġi 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 $\alpha$  fusion kinase kien identifikat. Erba' pazjenti oħra instabu positivi għal FIP1L1-PDGFR $\alpha$  f'3 rapporti oħra li ġew publikati. Il-65 pazjenti kollha li kienu positivi għal FIP1L1-PDGFR $\alpha$  fusion kinase kisbu CHR li nżamm għal xhur (medda bejn 1+ sa 44+ xhur ċensurati fil-ħin meta ġew rappurtati). Hekk kif rappurtat f'publikazzjoni riċenti, 21 minn dawn is-65 pazjent kisbu wkoll remissjoni kompleta molekulari b'follow-up medju ta' 28 xahar (medda 13-67 xahar). L-etajiet ta' dawn il-pazjenti kienu bejn 25 u 72 sena. Minbarra hekk, titjeb fis-sintomologija u anormalitajiet oħrajn fil-funzjoni ħażina ta' l-organi kienu rappurtati mill-investigaturi fir-rapporti ta' dawn il-kazijiet. Titjeb kienu rappurtati fis-sistemi kardijaċi, nervużi, ġilda/tessut ta' taħt il-ġilda, respiratorju/toraċiku/medjastinali/muskolu-skeletrali/ *connective tissue*/vaskulari, u gastro-intestinali.

M'hemmx provi kkontrollati fost pazjenti pedjatriċi b'HES/CEL. Kienu rappurtati 3 pazjenti b'HES u CEL b'assoċjazzjoni ma' riarranġamenti tal-ġene PDGFR fi 3 publikazzjonijiet. L-età ta' dawn il-pazjenti kienet minn sentejn sa 16-il sena u imatinib inġhata f'doża ta' 300 mg/m<sup>2</sup> kuljum jew f'doġi li jvarjaw minn 200 sa 400 mg kuljum. Il-pazjenti kollha kellhom rispons ematologiċu, rispons ċitogenetiku u/jew rispons molekulari sħiħ.

### Provi kliniċi fuq GIST li ma jkunx jista' jitneħħa b'operazzjoni u/jew huwa metastatiku

Sar studju wieħed ta' fażi II, open-label, randomised, mingħajr kontroll, u multinazzjonali f'pazjenti li kellhom tumuri ta' l-istroma gastro-intestinali (GIST) li ma setgħux ikunu operati jew inkella li kienu malinni u mifruxin. F'dan l-istudju 147 pazjent ġew reklutati u mqassma b'mod randomised biex jieħdu jew 400 mg jew inkella 600 mg mill-ħalq, darba kuljum għal sa 36 xahar. L-età ta' dawn il-pazjenti kienet tvarja bejn it-18 u 83 sena u dawn il-pazjenti kellhom dijanjosu patologiċa ta' GIST malinn pożittiv għall-Kit li ma setgħax ikun operat/jew inkella li kien metastatiku. Bħala rutina, kienu dejjem isiru testijiet ta' l-immunoistokimika b'anti-korpi *Kit* (A-4502, anti-serum poliklonali tal-fenek, 1;100; Korporazzjoni DAKO, Carpinteria, CA) skond analiżi permezz ta' metodu ta' kumpless magħmul minn avidin-biotin-peroxidase wara li jkun irkuprat l-antigen.

L-evidenza ewlenija ta' l-effikaċja kienet ibbażata fuq rati ta' rispons mkejja b'mod oġġettiv. It-tumuri riedu jkunu jistgħu jitkejju f'mill-inqas sit wiehed tal-marda u l-karatterizzazzjoni kellha tkun ibbażata fuq il-kriterji tas-*Southwestern Oncology Group (SWOG)*. Ir-riżultati jidhru f'Tabella 6.

**Tabella 6 L-aqwa rispons tat-tumur fil-prova STIB2222 (GIST)**

L-aqwa rispons	Id-doži kollha (n=147)	
	400 mg (n=73)	600 mg (n=74)
	n (%)	
Rispons komplet	1 (0.7)	
Rispons parzjali	98 (66.7)	
Marda stabbli	23 (15.6)	
Marda li qed tavvanza	18 (12.2)	
Ma jistgħux ikunu evalwati	5 (3.4)	
Mhux magħrufa	2 (1.4)	

Ma kienx hemm differenzi fir-rati tar-rispons bejn iż-żewġ gruppi ta' doži differenti. Numru sinifikanti ta' pazjenti li kellhom mard li kien stabbli fil-ħin ta' l-analiżi li sar fl-intervall kisbu rispons parzjali b'kura itwal (medjan tal-follow-up 31 xahar). Iż-żmien medjan għar-rispons kien ta' 13-il ġimgha (95% C.I. 12-23). Iż-żmien medjan għall-falliment tat-trattament f'dawk li wrew rispons kien ta' 122 ġimghat (C.I. ta' 95% 106-147), filwaqt li fil-popolazzjoni globali tal-istudju kienet ta' 84 ġimghat (C.I. ta' 95%. 71-109). Il-medjan tas-sopravivenza globali ma ntlahaqx. L-istima Kaplan-Meier tas-sopravivenza wara 36-xahar ta' segwitu hija 68%.

F'żewġ studji kliniċi (studju B2222 u studju tad-differenzi bejn grupp u ieħor S0033), id-doża ta' kuljum ta' imatinib kienet miżjuda għal 800 mg kuljum f'pazjenti bi progressjoni b'doži aktar baxxi ta' 400 mg u 600 mg. Id-doża kienet miżjuda għal 800 mg kuljum f'total ta' 103 pazjenti, 6 pazjenti kisbu rispons parzjali u f'21 il-marda giet stabbli wara żieda fid-doża b'benefiċju kliniku globali ta' 26%. Mit-tagħrif tas-sigurtà disponibbli, żieda fid-doża għal 800 mg kuljum f'pazjenti bi progressjoni b'doži aktar baxxi ta' 400 mg u 600 mg kuljum ma jidhrix li taffettwa l-profil tas-sigurtà ta' imatinib.

#### Studji kliniċi b'GIST awżiljari

Fl-ambjent awżiljari, Glivec kien investigat fi studju tal-fażi III, multiċentriku, double-blind, fuq perjodu twil ta' żmien u kkontrollat bi placebo (Z9001) li kien jinvolvi 773 pazjent. L-etajiet ta' dawn il-pazjenti varjaw minn 18 sa 91 sena. Il-pazjenti li kienu nklużi kellhom dijanjosi istoloġika ta' GIST primarju li kien jesprimi l-proteina *Kit* permezz ta' immunokimika u d-daqs tat-tumur  $\geq 3$  ċm fl-akbar kejl, bi tneħħija għalkollox ta' GIST primarju b'operazzjoni fi żmien 14-70 jum qabel ir-registrazzjoni. Wara t-tneħħija b'operazzjoni ta' GIST primarju, il-pazjenti kienu randomised għal waħda minn żewġ ferġat: Glivec f'doża ta' 400 mg/jum jew placebo jaqbel miegħu għal sena.

Il-punt aħħari primarju tal-istudju kien li pazjenti jibqgħu hajjin mingħajr ma terġa' toħroġ il-marda (RFS), ddefinit bħala ż-żmien mid-data ta' randomisation sad-data ta' meta l-marda terġa' toħroġ jew mewt bi kwalunkwe kawża.

Glivec tawwal b'mod sinifikanti l-RFS, b'75% tal-pazjenti li ma reġax kellhom il-marda fit-38 xahar fil-grupp ta' Glivec vs. 20 xahar fil-grupp bi placebo (CIs 95%, [30 – ma tistax tittiehed stima]; [14 – ma tistax tittiehed stima], rispettivament); (proporzjon ta' periklu = 0.398 [0.259-0.610],  $p < 0.0001$ ). Wara sena l-RFS globali kien aħjar b'mod sinifikanti għal Glivec (97.7%) vs. placebo (82.3%), ( $p < 0.0001$ ). Ir-riskju li l-marda terġa' toħroġ għalhekk tnaqqas b'bejn wiehed u ieħor b'89% meta mqabbel ma' placebo (proporzjon ta' periklu = 0.113 [0.049-0.264]).

Ir-riskju li l-marda terġa' toħroġ f' pazjenti wara l-operazzjoni ta' GIST primarju tagħhom kien stmat b'mod retrospettiv fuq bażi tal-fatturi pronostki li ġejjin: daqs tat-tumur, indiċi mitotiċi, post fejn qiegħed it-tumur. Data dwar indiċi mitotiċi kienet disponibbli għal 556 mill-popolazzjoni ta' 713-il pazjent ta' intenzjoni li tikkura (ITT). Ir-riżultati tal-analiżi tas-sottogrupp skond il-klassifikazzjonijiet tar-riskju tal-Istituti Nazzjonali tas-Saħħa ta' l-Istati Uniti (NIH) u tal-Istitut tal-Patoloġija tal-Forzi Armati (AFIP) tal-Istati Uniti huma murija f'Tabella 7. L-ebda benefiċċju ma kien osservat fil-gruppi ta' riskju baxx u fil-gruppi ta' riskju baxx ħafna. L-ebda benefiċċju ta' sopravivenza globali ma kien osservat.

**Tabella 7 Sommarju tal-prova Z9001 tal-analiżi ta' RFS permezz tal-klassifikazzjonijiet tar-riskju NIH u AFIP**

Kriterji tar-riskju	Livell ta' Riskju	% ta' pazjenti	Nru. ta' każijiet / Nru. ta' pazjenti Glivec vs placebo	Proporzjon globali ta' periklu (95%CI)*	Rati ta' RFS (%)	
					12-il xahar	24 xahar
					Glivec vs placebo	Glivec vs placebo
NIH	Baxx	29.5	0/86 vs. 2/90	N.E.	100 vs. 98.7	100 vs. 95.5
	Intermedju	25.7	4/75 vs. 6/78	0.59 (0.17; 2.10)	100 vs. 94.8	97.8 vs. 89.5
	Għoli	44.8	21/140 vs. 51/127	0.29 (0.18; 0.49)	94.8 vs. 64.0	80.7 vs. 46.6
AFIP	Baxx ħafna	20.7	0/52 vs. 2/63	N.E.	100 vs. 98.1	100 vs. 93.0
	Baxx	25.0	2/70 vs. 0/69	N.E.	100 vs. 100	97.8 vs. 100
	Moderat	24.6	2/70 vs. 11/67	0.16 (0.03; 0.70)	97.9 vs. 90.8	97.9 vs. 73.3
	Għoli	29.7	16/84 vs. 39/81	0.27 (0.15; 0.48)	98.7 vs. 56.1	79.9 vs. 41.5

\* Perjodu shiħ fejn pazjenti ġew segwiti wara l-kura; NE – Ma jistax jiġi stmat

Studju ieħor multicentriku, open label, f'fażi III (SSG XVIII/AIO) qabbel 400 mg/kuljum Glivec matul trattament ta' 12-il xahar kontra 36 xahar ta' trattament f'pazjenti wara resezzjoni kirurġika ta' GIST u wieħed minn dawn li ġejjin: dijametru tat-tumur > 5 ċm u l-għadd mitotiku > 5/50 *high power fields* (HPF); jew dijametru tat-tumur > 10 ċm u kwalunkwe għadd mitotiku jew tumur ta' kull daqs bl-għadd mitotiku > 10/50 HPF jew tumuri li nfaqqghu fil-kavità peritonali. Kien hemm b'kollox 397 pazjent li taw il-kunsens u ġew randomizzati għall-istudju (199 pazjent fil-grupp ta' 12-il xahar u 198 pazjent fil-grupp tas-36 xahar), bl-eżċezzjoni ta' 61 sena (firxa ta' bejn 22 u 84 sena). Iż-żmien medju ta' segwitu kien ta' 54 xahar (mid-data ta' randomizzazzjoni sad-data tat-twaqqif), b'total ta' 83 xahar bejn l-ewwel pazjent randomizzat u d-data tat-twaqqif.

Il-punt aħħari primarju tal-istudju kien ta' sopravivenza mingħajr rikorrenza (RFS), iddefinit bħala ż-żmien mid-data ta' randomizzazzjoni sad-data ta' rikorrenza jew mewt minħabba kwalunkwe kawża.

Sitta u tletin (36) xahar ta' kura bi Glivec tawlet b'mod sinifikanti l-RFS imqabbel mat-12-il xahar ta' trattament bi Glivec (bil-Proporzjon ta' Periklu Globali (HR) = 0.46 [0.32, 0.65], p<0.0001) (Tabella 8, Figura 1).

Barra minn hekk, sitta u tletin (36) xahar ta' trattament b'imatinib tawwal b'mod sinifikanti s-sopravivenza globali (OS, *overall survival*) mqabbel mat-12-il xahar ta' trattament b'imatinib (HR = 0.45 [0.22, 0.89], p=0.0187) (Tabella 8, Figura 2).

Tul itwal ta' trattament (> 36 xahar) jista' jittardja l-bidu ta' aktar rikorrenzi; madankollu l-impatt ta' din is-sejba fuq is-sopravivenza globali jibqa' mhux magħruf.

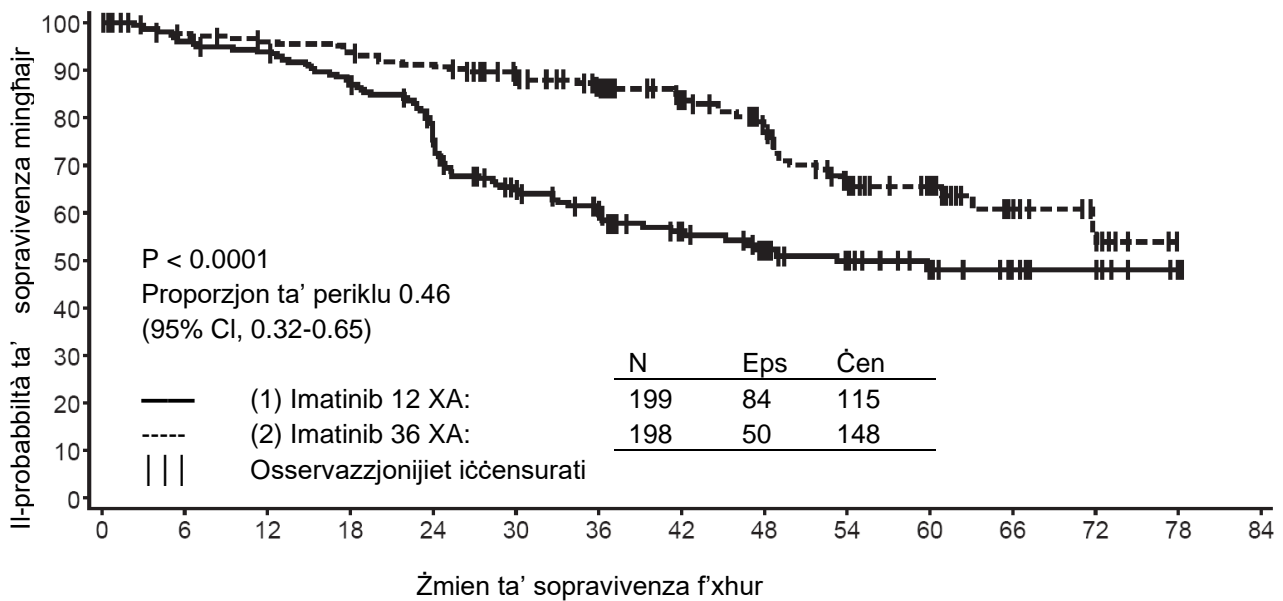
L-għadd totali ta' mwiet kien ta' 25 għall-grupp ta' 12-il xahar kura u ta' 12 għall-grupp ta' 36 xahar kura.

Trattament b'imatinib għal 36 xahar kien superjuri għat-trattament ta' 12-il xahar fl-analizi tal-ITT, jiġifieri inkluz il-popolazzjoni sħiħa tal-istudju. F'analizi ppjanata ta' grupp sekondarju permezz tat-tip ta' mutazzjoni, l-HR għar-RFS għal 36 xahar ta' trattament għal pazjenti b'mutazzjonijiet ta' exon 11 kien 0.35 [95% CI: 0.22, 0.56]. Ma jistgħu jiffasslu l-ebda konklużjonijiet għal gruppi sekondarji ta' mutazzjoni li huma l-inqas komuni minhabba l-għadd żgħir ta' avvenimenti osservati.

**Tabella 8 Trattament ta' 12-il xahar u 36 xahar bi Glivec (Prova SSGXVIII/AIO)**

	il-grupp ta' 12-il xahar kura %(CI)	il-grupp ta' 36 xahar kura %(CI)
<b>RFS</b>		
12-il xahar	93.7 (89.2-96.4)	95.9 (91.9-97.9)
24 xahar	75.4 (68.6-81.0)	90.7 (85.6-94.0)
36 xahar	60.1 (52.5-66.9)	86.6 (80.8-90.8)
48 xahar	52.3 (44.0-59.8)	78.3 (70.8-84.1)
60 xahar	47.9 (39.0-56.3)	65.6 (56.1-73.4)
<b>Sopravivenza</b>		
36 xahar	94.0 (89.5-96.7)	96.3 (92.4-98.2)
48 xahar	87.9 (81.1-92.3)	95.6 (91.2-97.8)
60 xahar	81.7 (73.0-87.8)	92.0 (85.3-95.7)

**Figura 1 L-istimi Kaplan-Meier għall-punt ahhari primarju ta' sopravivenza mingħajr rikorrenza (popolazzjoni ITT)**

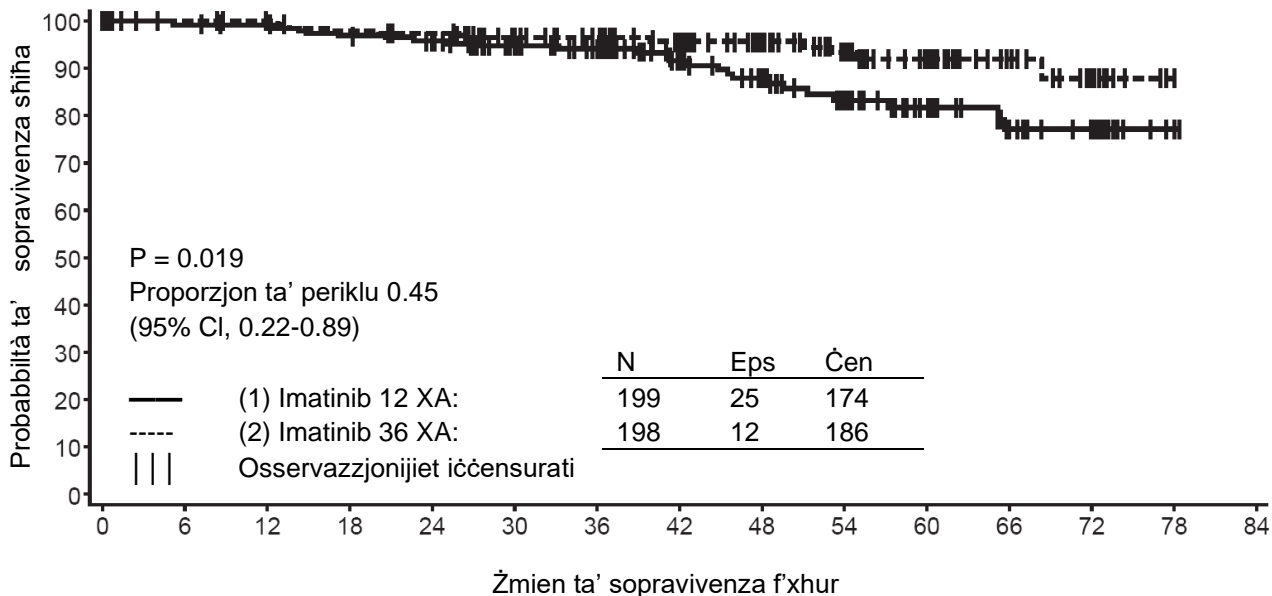


F'riskju : Episodji

(1)	199:0	182:8	177:12	163:25	137:46	105:65	88:72	61:77	49:81	36:83	27:84	14:84	10:84	2:84	0:84
(2)	198:0	189:5	184:8	181:11	173:18	152:22	133:25	102:29	82:35	54:46	39:47	21:49	8:50	0:50	



**Figura 2 L-istimi Kaplan-Meier ghas-sopravivenza shiha (popolazzjoni ITT)**



F'riskju : Episodji

(1)	199:0	190:2	188:2	183:6	176:8	156:10	140:11	105:14	87:18	64:22	46:23	27:25	20:25	2:25	0:25
(2)	198:0	196:0	192:0	187:4	184:5	164:7	152:7	119:8	100:8	76:10	56:11	31:11	13:12	0:12	

M'hemmx provi kkontrollati fost pazjenti pedjatriċi b'c-Kit b'GIST pozzittiv. Kienu rrapportati 17-il pazjent b'GIST (b'Kit u mutazzjonijiet PDGFR jew mingħajrhom) f'7 publikazzjonijiet. L-età ta' dawn il-pazjenti kienet minn 8 snin sa 18-il sena u imatinib ingħata kemm f'kundizzjonijiet adjuvanti kif ukoll metastatiċi f'doži li jvarjaw minn 300 sa 800 mg kuljum. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti pedjatriċi kkurati għal GIST ma kellhomx data li tikkonferma c-kit jew mutazzjonijiet PDGFR li setgħu wasslu għal riżultati kliniċi mhawdin.

### Studji kliniċi f'DFSP

Prova klinika waħda ta' Fażi II, open label, f'hafna ċentri (studju B2225) kien imwettaq b'12-il pazjent b'DFSP kurata b'Glivec 800 mg kuljum. L-etajiet tal-pazjenti kienu bejn 23 u 75 sena; DFSP kien metastatiku, reġa hareġ fil-post wara li kien tneħħa b'operazzjoni, u kien meqjus li aħjar ma jergax issir operazzjoni oħra ta' tneħħija fil-hin tad-dhul fl-istudju. L-evidenza primarja ta' l-effikaċja kienet bażata fuq rati ta' rispons oġġettivi. Mit-12-il pazjent rekrutat, 9 wrew rispons, wiehed komplet u 8 parzjali. Wara, tlieta minn dawk li wrew rispons parzjali tneħħitilhom il-marda permezz ta'operazzjoni. It-terapija fi studju B2225 damet medja ta' 6.2 xhur, l-aktar li damet kienet 24.3 xhur. 6 pazjenti oħra b'DFSP kurati b'Glivec kienu rrapportati f'5 rapporti dwar każijiet, b'etajiet li jvarjaw minn 18-il xahar sa 49 sena. Il-pazjenti adulti rrapportati fil-publikazzjoni kienu kurati jew b'400 mg (4 każijiet) jew 800 mg (każ 1) Glivec kuljum. Hames (5) pazjenti wrew rispons, 3 komplet u 2 parzjali. Il-tul medjan tat-terapija tal-publikazzjoni kien ivarja bejn 4 ġimghat u aktar minn 20 xahar. It-translokazzjoni t(17:22)[(q22;q13)], jew il-prodott tal-gene tiegħu, instab fil-pazjenti kollha li wrew rispons għall-kura b'Glivec.

M'hemmx provi kkontrollati fost pazjenti pedjatriċi b'DFSP. Kienu rrapportati 5 pazjenti b'DFSP u b'assoċjazzjoni ma' riarrangamenti tal-gene PDGFR fi 3 publikazzjonijiet. L-età ta' dawn il-pazjenti kienet minn trabi tat-twelid sa 14-il sena u imatinib ingħata f'doża ta' 50 mg kuljum jew f'doži li jvarjaw minn 400 sa 520 mg/m<sup>2</sup> kuljum. Il-pazjenti kollha kellhom rispons parzjali u/jew shiħ.

## 5.2 Taghrif farmakokinetiku

### Il-farmakokinetiċi ta' Glivec

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

### Distribuzzjoni

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

### Bijotrasformazzjoni

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

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

Ir-riżultati *in vitro* wrew li CYP3A4 kienet l-enzima prinċipali fil-bniedem tat-tip P450 li tikkatalizza l-biotrasformazzjoni ta' imatinib. Minn fost għadd ta' medikazzjonijiet li jistgħu jingħataw fl-istess ħin (acetaminophen, aciclovir, allopurinol, amphotericin, cytarabine, erythromycin, fluconazole, hydroxyurea, norfloxacin, penicillin V), kienu biss erythromycin ( $IC_{50}$  50  $\mu$ M) u fluconazole ( $IC_{50}$  118  $\mu$ M) li inibixxew il-metaboliżmu ta' imatinib b'mod li seta' kellu xi relevanza klinika.

Ir-riżultati *in vitro* wrew li imatinib jinibixxi b'mod kompetittiv lis-sustanzi markaturi li fuqhom jaħdmu l-enzimi CYP2C9, CYP2D6 u CYP3A4/5. Il-valuri  $K_i$  fil-mikrosomi tal-fwied tal-bniedem kienu 27, 7.5 u 7.9  $\mu$ mol/l, rispettivament. L-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' imatinib fil-pazjenti jvarjaw minn 2-4  $\mu$ mol/l, u għaldaqstant huwa possibbli li jinibixxi l-metaboliżmu permezz ta' CYP2D6 u/ jew CYP3A4/5 ta' medicini li jingħataw fl-istess ħin miegħu. Imatinib ma fixkilx il-biotrasformazzjoni ta' 5-fluorouracil, iżda inibixxa l-metaboliżmu ta' paclitaxel billi inibixxa b'mod kompetittiv lill-CYP2C8 ( $K_i=34.7$   $\mu$ M). Dan il-valur ta'  $K_i$  huwa bill-wisq ogħla 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-ħalq ta' imatinib immarkat bil- $^{14}C$ , bejn wieħed u ieħor 81% tad-doża kienet irkuprata fi zmien 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 tneħħew bhala sustanzi li jirriżultaw mill-metaboliżmu.

### Farmakokinetiċi tal-plażma

Wara li l-medicina ngħatat mill-ħalq 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 linjari ma' żieda fid-doża, u ż-żieda fl-AUC medja hija wkoll proporzjonali għad-doża f' doži ta' bejn 25-1,000 mg ta' imatinib mill-ħalq. 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 fiss meta d-doża ingħatat darba kuljum.

### Farmakokinetiċi f' pazjenti b'GIST

F' pazjenti b'GIST l-esponiment fi stat fiss, kien 1.5-il darbiet oghla minn dak li ġie osservat f' pazjenti b' CML li kienu fuq l-istess dożaġġ (400 mg kuljum). Skond analiżi farmakokinetika preliminari tal-popolazzjoni f' pazjenti b'GIST, jidher li kien hemm tlett varjanti (albumina, WBC, u bilirubin) li kellhom relazzjoni mal-farmakokinetiċi ta' imatinib li kienet statistikament sinifikanti. Tnaqqis fil-livell ta' albumina rriżulta fi tnaqqis fil-clearance (CL/f); u livelli oghla ta' WBC wasslu għal tnaqqis ta' CL/f. Madankollu, dawn l-assoċjazzjonijiet mhumiex qawwija biżżejjed biex ikun meħtieġ tibdil fid-doża. F'din il-popolazzjoni ta' pazjenti, il-preżenza ta' metastasi fil-fwied potenzjalment tista' twassal għal insuffiċjenza tal-fwied u tnaqqis fil-metabolizmu.

### Farmakokinetiċi tal-popolazzjoni

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

### Farmakokinetiċi fit-tfal

Bħal fl-adulti, imatinib kien assorbit malajr wara li ngħata mill-ħalq lill-pazjenti pedjatriċi fi studju ta' fażi I u ta' fażi II. Doži ta' 260 u 340 mg/m<sup>2</sup>/jum kisbu l-istess esponiment, rispettivament, bħalma jkun hemm fl-adulti b' doži ta' 400 mg u 600 mg. Meta ġew imqabbla l-AUC<sub>(0-24)</sub> fit-8 jum u fl-1 jum fl-livell ta' doża ta' 340 mg/m<sup>2</sup>/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 ematologiċi (CML, PH+ALL, jew disturbi ematologiċi oħrajn ittrattati b' imatinib), it-tneħħija ta' imatinib tiżdied skont l-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA). Wara korrezzjoni tal-effett tal-BSA, demografici oħrajn bħall-età, il-piż u l-indiċi tal-massa tal-ġisem ma kellhomx effetti sinifikanti klinikament fuq l-espożizzjoni ta' imatinib. L-analiżi kkonfermat li l-espożizzjonijiet ta' imatinib f' pazjenti pedjatriċi mogħtija 260 mg/m<sup>2</sup> darba kuljum (mhux aktar minn 400 mg darba kuljum) jew 340 mg/m<sup>2</sup> darba kuljum (mhux aktar minn 600 mg darba kuljum) kienu l-istess bħal dawk f' pazjenti adulti li ngħataw 400 mg jew 600 mg imatinib darba kuljum.

### Indeboliment fil-funzjoni ta' l-organi

Imatinib u s-sustanzi li jirriżultaw mill-metabolizmu tiegħu ma jitneħħewx mill-kliwi f' xi ammonti li huma sinifikanti. Pazjenti li jsofru minn indeboliment tal-kliwi ħafif u moderat jidher li jkollhom esponiment akbar milli f' pazjenti b' funzjoni normali tal-kliwi. Iż-żieda tkun bejn 1.5-il darba għal darbtejn akbar, li tikkorrispondi għal żieda 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 dawk b' funzjoni tal-kliwi normali, peress li l-eliminazzjoni renali tirrappresenta mezz ta' eliminazzjoni minuri għal imatinib (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Għalkemm ir-riżultati ta' l-analiżi farmakokinetika wriet li hemm varjazzjoni konsiderevoli bejn is-sugġetti, il-medja ta' l-esponiment għal imatinib ma żdiedetx fil-pazjenti li kellhom gradi varji ta' funzjonijiet hżiena tal-fwied meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni tal-fwied normali (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 4.8).

### 5.3 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 ematoloġiku, 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 ziediet żgħar għal moderati fil-livelli tat-transaminases u kien hemm xi tnaqqis żgħir fil-livelli tal-kolesterol, tat-triglycerides, proteini totali, u ta' l-albumina fiż-żewġ speċi. Ma kienx hemm tibdil isto-patoloġiku fil-fwied tal-far. Fi klieb li kienu kurati għal ġimghatejn kien hemm effett tossiku qawwi fuq il-fwied, b'żieda fil-livelli ta' l-enzimi tal-fwied, nekrozi taċ-ċelluli tal-fwied, nekrozi tat-tubu tal-bajl, u iperplażja tat-tubu tal-bajl.

F'xadini li kienu ħadu l-kura għal ġimghatejn kien hemm effett tossiku fuq il-kliwi, b'mineralizzazzjoni fokali u twessigh tat-tubi ż-żgħar tal-kliwi u nefrozi tubulari. Kien hemm ziediet fil-livelli tan-nitroġenu ta' l-ureja fid-demmi u tal-kreatinina f'ħafna minn dawn l-animali. Fil-firien, kien hemm iperplażja ta' l-epitelju transizzjonali fil-papilla renali u fil-bużżieqa ta' l-awrina meta ntużaw doži ta'  $\geq 6$  mg/kg fl-istudju li sar fuq 13-il ġimgha, mingħajr ma kien hemm xi tibdil fil-parametri tas-serum jew ta' l-awrina. Kien hemm rata oġhla ta' infezzjonijiet opportunistiċi meta imatinib ingħata fit-tul.

Fi studju li sar fuq ix-xadini, fuq 39-il ġimgha, ma ġiex stabbilit in-NOAEL (livell fejn ma jkunux osservati effetti avversi), bl-aktar doża baxxa ta' 15 mg/kg, li tigi bejn wiehed u iehor terz ta' l-oġhla 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-animali, minnflok ikomplu jihżienu.

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-far. F'analiżi *in vitro* għal klastoġenicità (aberrazzjoni tal-kromosomi), li saret fuq ċelluli mammiferi (l-ovarju tal-ħamster Ċiniż) irriżulta li imatinib kellu effett tossiku fuq il-ġeni fil-presenza ta' attivazzjoni metabolika. Żewġ sustanzi li huma intermedjarji fil-proċess tal-manifattura, u li jinstabu wkoll fil-prodott finali, jirriżulta li jwasslu għal tibdil ġenetiku, skond l-assayi Ames. Fl-assay fuq il-limfoma fil-ġurdien, wiehed minn dawn l-intermedjarji kien posittiv 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 ta' l-epididimu u anke tnaqqis fil-perċentwal ta' sperma b'mobilità tajba, meta ntużat doża ta' 60 mg/kg, li hi bejn wiehed u iehor ekwivalenti għall-oġhla doża klinika possibbli ta' 800 mg/jum, jekk wiehed iqis l-erja tas-superfiċje tal-ġisem. Dan ma rriżultax meta d-doži li ntużaw kienu ta'  $\leq 20$  mg/kg. Kien hemm ukoll xi tnaqqis żgħir sa moderat fil-produzzjoni ta' l-isperma, fil-kelb, b'doži mill-ħalq ta'  $\geq 30$  mg/kg. Meta firien tas-sess femminili 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 ħarġu tqal. B'doża ta' 60 mg/kg, il-firien tas-sess femminili kellhom numru sinifikanti ta' feti li ntilfu wara l-impjant tal-bajda u numru iżgħar ta' feti ħajjin. Ma kienx hemm l-istess effett meta d-doži kienu  $\leq 20$  mg/kg.

Fi studju fuq l-effett li trament mill-ħalq jista' jkollu fuq l-iżvilupp kemm qabel kif ukoll wara t-twelid fil-far, kien hemm tisfija ħamra mill-vaġina 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 oġhla. B'doża ta' l-istess livell, il-piżijiet medji tal-wild F<sub>1</sub>, 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 F<sub>1</sub> ma kienetx affettwata, filwaqt li n-numru ta' feti li naqsu mill-piż żdied u numru iżgħar ta' feti baqgħu ħajjin b'doża ta' 45 mg/kg/jum. Il-livell li fih ma kienx hemm effett kemm fl-ommijiet kif ukoll fil-ġenerazzjoni F<sub>1</sub> kien ta' 15 mg/kg/jum (kwart ta' l-oġhla doża possibbli fil-bniedem, li hija 800 mg).

Imatinib kellu effett teratoġeniku fil-far, meta nġhata fiż-żmien l-organoġenesi f'doži ta'  $\geq 100$  mg/kg, li jiġu bejn wieħed u ieħor ekwivalenti għall-oġhla doża klinika ta' 800 mg/jum, jekk wieħed jikkunsidra l-erja tas-superfċje tal-ġisem. L-effetti teratoġeniċi kienu jinkludu *exencephaly* jew *encephalocele*, u assenza/daqs iżgħar ta' l-għadam tal-ġbin u assenza ta' l-għadam parjetali. Dawn l-effetti ma dehrux b'doži ta'  $\leq 30$  mg/kg.

Ma kien identifikat l-ebda organu mmirat ġdid fl-istudju dwar l-effett tossiku fuq l-iżvilupp f'firien ta' età żgħira (jum 10 sa 70 wara t-twelid) meta mqabbel ma' organi mmirati magħrufa f'firien adulti. Fl-istudju dwar l-effett tossiku fil-minorenni, effetti fuq it-tkabbir, dewmien fil-ftuħ vaġinali u s-separazzjoni tal-prepuzju kienu osservati f'madwar 0.3 sa darbtejn l-esponiment pedjatriku medju fl-oġhla doża rrakkomandata ta' 340 mg/m<sup>2</sup>. Barra minn hekk, mortalità kienet osservata f'animali minorenni (madwar il-faži tal-ftim) f'madwar darbtejn l-esponiment pedjatriku medju fl-oġhla doża rrakkomandata ta' 340 mg/m<sup>2</sup>.

Fi studju dwar l-effett kanċeroġenu fil-far li dam sentejn, meta imatinib inġhata b'15, 30 u 60 mg/kg/jum wassal għal tnaqqis statistikament sinifikanti fit-tul tal-ħajja tal-firien maskili b'60 mg/kg/jum u fil-firien femminili b'  $\geq 30$  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 ta' l-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 deħru mat-30 mg/kg/jum 'l quddiem, li jiġi madwar 0.5 jew 0.3-il darba ta' l-esponiment ta' kuljum fil-bniedem (bażat fuq l-AUC) b'400 mg/jum jew 800 mg/jum, rispettivament, u 0.4-il darba l-esponiment fit-tfal (bażat fuq l-AUC) b'340 mg/m<sup>2</sup>/jum. Il-livell fejn ma jkunx osservat effett (NOEL) kien 15 mg/kg/jum. L-adenoma/karċinoma tal-kliewi, il-bużżieqa ta' l-awrina u papilloma ta' l-uretra, l-adenokarċinomi ta' l-imsaren, l-adenomi tal-glandoli paratajrojd, it-tumuri benini u malinni tal-mudullun tal-glandoli adrenali u tal-papillomi/karċinomi ta' l-istonku mingħajr il-glandoli deħru b'60 mg/kg/jum, li jiġu madwar 1.7-il darba jew darba 1 l-esponiment ta' kuljum fil-bniedem (bażat fuq l-AUC) b'400 mg/jum jew 800 mg/jum, rispettivament, u 1.2-il darba l-esponiment ta' kuljum fit-tfal (bażat fuq l-AUC) b'340 mg/m<sup>2</sup>/jum. Il-livell fejn ma jkunx osservat effett (NOEL) kien 30 mg/kg/jum.

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

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

Is-sustanza attiva imatinib turi riskju ambjentali għall-organizmi sedimentali.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Il-kontenut tal-kapsula: Cellulose microcrystalline  
Crospovidone  
Magnesium stearate  
Silica colloidal, anhydrous

Il-qafas tal-kapsula: Gelatin  
Iron oxide, red (E172)  
Iron oxide, yellow (E172)  
Titanium dioxide (E171)

Il-linka tal-istampar: Iron oxide, red (E172)  
Shellac

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

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

sentejn

### **6.4 Prekwazjonijiet speċjali għall-ħażna**

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

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

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

Folji ta' l-aluminium/PVC

Pakketti li fihom 24, 48, 96, 120 u 180 kapsula.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun 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**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
L-Irlanda

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

EU/1/01/198/002-006

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 07 Novembru 2001

Data tal-aħhar tiġdid: 07 Novembru 2006

**10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

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

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Glivec 100 mg pilloli miksija b'rita  
Glivec 400 mg pilloli miksija b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Glivec 100 mg pilloli miksija b'rita

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

Glivec 400 mg pilloli miksija b'rita

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

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Glivec 100 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita ta' kulur li jvarja minn isfar skur ħafna għal orangjo fil-kannella, tonda u mmarkata "NVR" fuq naħa u "SA" u rig mnejn taqşam fuq l-oħra.

Glivec 400 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita ta' kulur li jvarja minn isfar skur ħafna għal orangjo fil-kannella, kważi ovali, konvessa fuq iż-żewġ naħat bit-trufijiet imċanfra. Bil-kelma "400" imqabbża fuq naħa waħda u sinjal imnaqqax fuq in-naħa l-oħra b'"SL" fuq kull naħa tas-sinjal.

Il-pilloli miksija b'rita jistgħu jinqasmu f'doži ndaqs.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Glivec huwa indikat għall-kura ta'

- pazjenti adulti u pedjatriċi li jkunu għadhom kif ġew dijanjostikati b'lewkimja majelojd kronika (CML) li huma posittivi (Ph+) għall-kromosoma ta' Filadelfja (bcr-abl) u li ma jkunux jistgħu jirċievu trapjant tal-mudullun bħala l-kura preferita.
- pazjenti adulti u pedjatriċi b'Ph+ CML fil-fażi kronika wara li tkun falliet it-terapija ta' alfa-interferon jew inkella meta l-marda tkun dahlet f'Fażi aċċelerata ħafna jew jekk ikun hemm *blast crisis*.
- pazjenti adulti u pedjatriċi li jkunu għadhom kif ġew dijanjostikati posittivi għall-lewkimja limfoblastika akuta b'kromosoma ta' Filadelfja (Ph+ ALL) integrata b'kimoterapija.
- pazjenti adulti li rkadew jew li jkollhom Ph+ ALL rifrattorja bħala monoterapija.
- pazjenti adulti b'mard majeloplattiku/majeloproliferattiv (MDS/MPD) assoċjat ma' tibdil fil-gene tar-riċettur tal-fattur ta' tkabbir li jkun ġej minn plejtlets (PDGFR).
- pazjenti li jkollhom sindrome iperezinofilika avanzata (HES) u/jew lewkimja kronika eżinofilika (CEL) b'tibdil FIP1L1-PDGFR $\alpha$ .

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



Glivec huwa ndikat

- għat-trattament ta' pazjenti adulti li jkollhom tumuri tal-istroma tas-sistema gastrointestinali (GIST, *gastrointestinal stromal tumours*) pożittivi għal Kit (CD 117), li ma jkunux jistgħu jitnehhew b'operazzjoni u/jew malinni u metastatiċi.
- għall-kura awżiljari ta' pazjenti adulti li huma f'riskju sinifikanti li jirkadu wara t-tnehhija b'operazzjoni ta' GIST pożittiv għal *Kit (CD 117)*. Pazjenti li għandhom riskju baxx jew riskju baxx hafna li terġa' titfaċċa l-marda, m'għandhomx jirċievu kura awżiljari.
- għall-kura ta' pazjenti adulti b'dermatofibrosarkoma protuberans (DFSP) li ma tkunx tista' titneħħa b'operazzjoni u pazjenti adulti b'DFSP li tkun reġgħet harġet u/jew li tkun metastatika li ma jkunux jistgħu jiġu operati.

F'pazjenti adulti u pedjatriċi, l-effikaċja ta' Glivec titkejjel skond ir-rati globali ta' rispons ematoloġiku u ċitogenetiku, kif ukoll skond kemm ikun hemm pazjenti li jibqgħu ħajjin li jkomplu mingħajr ma' l-marda tas-CML tavvanza, skond ir-rati globali ta' rispons ematoloġiku u ċitogenetiku f'Ph+ ALL, MDS/MPD, fuq rati ta' rispons ematoloġiku f'HES/CEL u skond kemm ikun jidher, b'mod oġġettiv, li hemm reazzjoni tajba f'każ li l-kura tkun qed tingħata għall-GIST u DFSP li ma jkunux jistgħu jitnehhew b'operazzjoni u/jew huma metastatiċi u anki skond kemm pazjenti jibqgħu ħajjin mingħajr ma terġa' titfaċċa l-marda f'GIST awżiljari. L-esperjenza bl-użu ta' Glivec 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 għada kif għet dijanjostikata, m'hemm studji kontrollati li juru li hemm xi vantaġġ kliniku jew li tiżdied is-sopravivenza f' dan il-mard.

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

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

Għal doži ta' 400 mg u 800 mg (ara d-dożaġġ rakkomandat hawn taħt), jeżistu pilloli ta' 100 mg u 400 mg li jistgħu jinqasmu.

Id-doża li tkun ordnata għandha tingħata mill-ħalq, darba kuljum flimkien ma' l-ikel u tazza ilma kbira biex jitnaqqas ir-riskju ta' irritazzjonijiet gastro-intestinali. Doži ta' 400 mg jew 600 mg għandhom jingħataw darba kuljum, filwaqt li doża ta' 800 mg kuljum għandha tingħata bħala 400 mg darbtejn kuljum, filgħodu u filgħaxija.

F'pazjenti li ma jkunux jistgħu jibilgħu l-pilloli miksija b'rita, din tista' tinfirex f'tazza ilma lixx (bla gass) jew meraq tat-tuffieħ. Numru ta' pilloli li jkun hemm b'zonn jittieħdu għandhom jitqegħedu f'volum xieraq tax-xarba (bejn wieħed u iehor 50 ml għall-pillola ta' 100 mg, u 200 ml għall-pillola ta' 400 mg) u mhawwda b'kuċċarina. Is-suspensjoni għandha tingħata mill-ewwel, hekk kif il-pillola(i) ddub(jdubu) għal kollox.

#### Pożoloġija fil-każ ta' pazjenti adulti b'CML

F'pazjenti adulti b'CML li tkun dahlet f'fażi kronika, id-doża ta' Glivec rakkomandata hija ta' 400 mg/jum. CML titqies li tkun fil-fażi kronika meta jintlaħqu dawn il-kriterji: blasts < 15% fid-demmm u fil-mudullun, fid-demmm periferiku il-bažofils < 20%, u l-plejtlets > 100 x 10<sup>9</sup>/l.

F'pazjenti adulti li jkunu fil-fażi aċċelerata tal-marda, id-doża ta' Glivec rakkomandata hija ta' 600 mg/jum. Il-fażi titqies mgħaġġla meta jkun hemm xi wieħed minn dawn: blasts ≥ 15% imma < 30% fid-demmm jew fil-mudullun, blasts flimkien mal-promajelosajts ≥ 30% fid-demmm jew fil-mudullun (basta jkun hemm < 30% li jkunu blasts), bažofils fid-demmm periferiku ≥ 20%, u plejtlets < 100 x 10<sup>9</sup>/l imma li ma jkunx minħabba l-effett tat-terapija.

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

Kemm iddum il-kura: Fi studji kliniċi l-kura b'Glivec damet għaddejja sakemm damet tavanza l-marda.

L-effett li jkun hemm meta wieħed iwaqqaf il-kura wara li jkun kiseb rispons ċitogenetika komplet għadu ma giex investigat.

Žieda fid-doži minn 400 mg għal 600 mg jew 800 mg, f'pazjenti li jkollhom mard li jkun f'fażi kronika, jew minn 600 mg għall-massimu ta' 800 mg (li jingħataw f'doži ta' 400 mg, darbtejn kuljum) f'pazjenti li jkunu fil-faži aċċelerata jew li jkollhom *blast crisis* għandha mnejn tiġi kkunsidrata fl-assenza ta' effetti avversi severi minhabba fil-medicina u fl-assenza ta' newtropinja jew tromboċitopenja severi li ma jkunux relatati ma' lewkimja, f'dawn iċ-ċirkustanzi: meta jkun hemm avvanz tal-marda (ikun f'liema żmien ikun); meta ma jkunx hemm rispons 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 għal-CML fi tfal

Id-doži fit-tfal għandhom ikunu bbażati fuq l-erja tas-superfiċje tal-ġisem ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Doża ta'  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  kuljum hija rakkomandata fi tfal li jkollhom CML f'fażi kronika u CML fil-faži l-avvanzata (sabiex ma tinqabiżx id-doża totali ta' 800 mg). Il-kura tista' tingħata bħala doża darba kuljum jew inkella id-doża ta' kuljum tista' tinqasam f'darbtejn – waħda filghodu u waħda filghaxija. Ir-rakkomandazzjoni tad-doża bħalissa hija bażata fuq numru żgħir ta' pazjenti pedjatriċi (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2). M'hemm x esperjenza bil-kura ta' tfal taħt is-sentejn.

Židiet fid-doži minn  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  kuljum għal  $570 \text{ mg}/\text{m}^2$  kuljum (sabiex ma tinqabiżx id-doża totali ta' 800 mg) tista' titqies fi tfal jekk ma jkollhomx effetti avversi severi u newtropinja jew tromboċitopenja severi li ma jkunux relatati ma' lewkimja taħt dawn iċ-ċirkostanzi: avvanz tal-marda (ikun f'liema żmien ikun) meta ma jkunx hemm rispons 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' Glivec hija  $600 \text{ mg}/\text{jum}$  għal pazjenti adulti b'Ph+ ALL. Esperti ematoloġiċi fl-imaniġġjar ta' din il-marda għandhom jiehdu hsieb is-superviżjoni tat-terapija tul il-fażijiet kollha tal-kura.

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

Għal pazjenti adulti b'Ph+ ALL li jkun reġa ħareġ jew li jkun refrattorju b'monoterapija ta' Glivec ta'  $600 \text{ mg}/\text{jum}$  huwa sigur, effettiv u jista' jingħata sakemm ikun hemm avvanz tal-marda.

#### Požoloġija għall-Ph+ ALL fi tfal

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

### Požoloġija għal MDS/MPD

Id-doża ta' Glivec 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'Glivec tkomplet sakemm kien hemm avvanz tal-marda (ara sezzjoni 5.1). Meta saret l-analiżi, il-kura damet medja ta' 47 xahar (24 jum – 60 xahar).

### Požoloġija għal HES/CEL

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

Żieda tad-doża minn 100 mg għal 400 mg tista' tkun ikkonsidrata 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 GIST

Id-doża ta' Glivec rakkomandata għal pazjenti adulti b'GIST li ma jistax jitneħħa permezz ta' operazzjoni, u/ jew b'GIST li jkun malinn u metastatiku, hija 400 mg/jum.

It-tagħrif fuq l-effett li jkun hemm b'żieda fid-doża minn 400 mg għal 600 mg jew 800 mg f'pazjenti bi progressjoni li qegħdin fuq id-doża l-baxxa, huwa limitat (ara sezzjoni 5.1).

Kemm iddum il-kura: Fi provi kliniċi fuq pazjenti b'GIST, il-kura b'Glivec tkomplet sakemm kien hemm avvanz tal-marda. Meta saret l-analiżi, il-kura kienet iddum medja ta' 7 xhur (minn 7 ijiem sa 13-il xahar). L-effett li jirriżulta meta titwaqqaf il-kura wara li jkun inkiseb rispons tajjeb għadu ma giex investigat.

Id-doża rakkomandata ta' Glivec hija ta' 400 mg/jum għall-kura awżijari ta' pazjenti adulti wara t-tneħħija b'operazzjoni ta' GIST. L-aħjar tul ta' żmien ta' kura għadu ma giex stabbilit. It-tul ta' żmien ta' kura fil-provi kliniċi għal din l-indikazzjoni kien ta' 36-il xahar (ara sezzjoni 5.1).

### Požoloġija għal DFSP

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

### Tibdil tad-doża minhabba effetti avversi

#### Effetti avversi mhux ematoloġiċi

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

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

#### Effetti ematoloġiċi avversi

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

Tibdil fid-doża meta jkun hemm newtropaenja u tromboċitopenja:

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

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

### Popolazzjonijiet speċjali

#### Popolazzjoni pedjatrika

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

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' imatinib fit-tfal b'MDS/MPD, DFSP, GIST u HES/CEL li għandhom inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati s'issa waqt provi kliniċi. Data disponibbli hija ppublikata u mqassra fis-sezzjoni 5.1 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

#### Insuffiċjenza epatika

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

Klassifika ta' fwied li ma jkunx jaħdem normali:

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

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

AST = aspartate aminotransferase

#### Insuffiċjenza renali

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

#### Persuni aktar anzjani

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

### 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 Glivec jingħata fl-istess hin ma' medikazzjonijiet oħrajn, jista' jkun hemm nuqqas ta' qbil magħhom. Wieħed għandu joqgħod attent meta Glivec jittiehed ma' inibituri tal-protease, sustanzi kontra l-moffa azole, ċerti makrolidi (ara sezzjoni 4.5), sottostrati ta' CYP3A4 b'tieqa terapewtika dejqa (eż. cyclosporine, 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' Glivec 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

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

#### Epatotossicità

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

Każijiet ta' ħsara fil-fwied, inkluż insuffiċjenza tal-fwied u nekrozi epatika, dehru 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 jstgħu jkunu marbuta ma' funzjoni mhux normali tal-fwied (ara sezzjoni 4.5 u 4.8).

#### Retenzjoni ta' fluwidi

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

## Pazjenti b'mard tal-qalb

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

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

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

## Emorraġija gastrointestinali

Fl-istudju f'pazjenti b' GIST li ma jistax jitneħħa b'operazzjoni u/jew li huwa metastatiku, emorraġija 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' emorraġija f'pazjenti li jsofru minn GIST. Peress li zieda fil-vaskularità u tendenza ta' fsada hija parti naturali mill-proċess kliniku ta' GIST, prattici standard u proċeduri ta' monitoraġġ u maniġġjar ta' fsada fil-pazjenti kollha għandhom jintużaw.

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

## Sindrome tad-diżintegrazzjoni tat-tumur

Minhabba l-possibbiltà li jista' jkun hemm sindrome tad-diżintegrazzjoni 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 Glivec (ara sezzjoni 4.8).

## Riattivazzjoni tal-epatite B

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

Il-pazjenti għandhom jiġu ttestjati għal infezzjoni tal-HBV qabel ma tinbeda l-kura bi Glivec. 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'Glivec 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).

## Fototossicità

Wiehed għandu jevita li jkun espost għal xemx diretta jew inaqas it-tul ta' hin li jkun espost għaliha minhabba r-riskju ta' fototossicità b'rabta mat-trattament b'imatinib. Il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa sabiex jużaw miżuri fosthom ilbies protettiv u krema għal kontra x-xemx b'fattur għoli ta' protezzjoni mix-xemx (SPF).

## Mikroangjopatija trombotika

Inibituri ta' tyrosine kinase (TKIs - *tyrosine kinase inhibitors*) BCR-ABL ġew assoċjati ma' mikroangjopatija trombotika (TMA - *thrombotic microangiopathy*), inklużi rapporti ta' każijiet individwali għal Glivec (ara sezzjoni 4.8). Jekk is-sejbiet tal-laboratorju jew kliniċi assoċjati ma' TMA isehħu f'pazjent li jkun qed jirċievi Glivec, it-trattament għandu jitwaqqaf u għandha titlesta evalwazzjoni bir-reqqa għal TMA, inkluża l-attività ta' ADAMTS13 u d-determinazzjoni ta' antikorpi kontra ADAMTS13. Jekk antikorp kontra ADAMTS13 jiġi elevat flimkien ma' attività baxxa ta' ADAMTS13, it-trattament bi Glivec m'għandux jinbeda mill-ġdid.

## Testijiet tal-laboratorju

Waqt il-kura b'Glivec, għandhom isiru testijiet ta' l-għadd taċ-ċelluli kollha tad-demem, b'mod regolari. Il-kura b'Glivec ta' pazjenti b'CML ġieli kienet assoċjata ma' newtropenja u tromboċitopenja. 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'Glivec tista' titwaqqaf għal ftit jew id-doża tiġi mnaqqsa, hekk kif irakkomandat f'sezzjoni 4.2.

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

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

Kura fit-tul b'imatinib tista' tkun assoċjata ma' tnaqqis klinikament sinifikanti fil-funzjoni tal-kliewi. Għalhekk, il-funzjoni tal-kliewi għandha tiġi evalwata qabel il-bidu ta' terapija b'imatinib u mmonitorjata mill-qrib waqt it-terapija, b'attenzjoni partikolari għal dawk il-pazjenti li juru fatturi ta' riskju għal disfunzjoni renali. Jekk tkun osservata disfunzjoni renali, għandu jiġi preskritt immanigġjar u kura xierqa skont il-linji gwida ta' kura standard.

## Popolazzjoni pedjatrika

Kienu rrapportati każijiet ta' dewmien fir-rata li biha ikunu qed jikbru tfal u preadoloxxenti mogħtija imatinib. 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 sottogrupperi żgħar irrispettivament mill-istat ta' pubertà jew sess. Ġew osservati riżultati simili fi studju ta' osservazzjoni fil-popolazzjoni pedjatrika b'ALL. Huwa rakkomandat li wiehed josserva mill-qrib ir-rata li biha jkunu qed jikbru tfal meta jingħataw trattament b'imatinib (ara sezzjoni 4.8).



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

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

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

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

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

### Sustanzi attivi li jistgħu jkollhom il-konċentrazzjoni tagħhom fil-plażma mibdula minħabba f'Glivec

Imatinib iżid is- $C_{max}$  intermedju u l-AUC ta' simvastatin (sustanza li fuqa jaħdem is-CYP3A4) b' 2- u bi 3.5-il darba, rispettivament, u dan jindika li imatinib jinibixxi is-CYP3A4. Għalhekk, huwa rakkomandat li tintuża kawtela meta Glivec jingħata flimkien ma' sustanzi li fuqhom jaġixxi is-CYP3A4 u li għandhom medda terapewtika li hi żgħira (eż., cyclosporine, pimozide, tacrolimus, sirolimus, ergotamine, diergotamine, fentanyl, alfentanil, terfenadine, bortezomib, docetaxel u quinidine). Glivec jista' jżid il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' mediċini oħrajn li jiġu metabolizzati permezz tas-CYP3A4 (eż., triazolo-benzodiazepines, sustanzi bħal dihydropyridine li jibblokkaw il-kanali li minnhom jgħaddi l-kalċju għal goċ-ċelluli, xi tipi ta' sustanzi li jinibixxu lill-HMG-CoA reductase, jiġifieri l-istatins, eċċ.).

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

F'testijiet *in vitro* Glivec inibixxa l-attività tas-CYP2D6, isoenzima taċ-ċitokromju P450, f'konċentrazzjonijiet 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' sottostrati ta' CYP2D6, madankollu hija konsiljata l-attenzjoni għal sottostrati ta' CYP2D6 b'medda terapewtika dejqa bħal metoprolol. F'pazjenti kkurati b'metoprolol il-monitoraġġ kliniku għandu jkun meqjus.

*In-vitro*, Glivec jinibixxi paracetamol O-glucuronidation b'valur  $K_i$  ta' 58.5 mikromol/l. Din l-inibizzjoni ma ġietx osservata *in vivo* wara l-għoti ta' Glivec 400 mg u paracetamol 1000 mg. Dozi oġġla ta' Glivec u paracetamol ma ġewx studjati.

Għaldaqstant għandha tintuża kawtela meta jkunu qed jintużaw doži għoljin ta' Glivec u paracetamol flimkien.

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

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

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

##### Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċettiv effettiv waqt il-kura u għal mill-inqas 15-il ġurnata wara li jitwaqqaf it-trattament bi Glivec.

##### Tqala

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

##### Treddigh

Hemm tagħrif limitat dwar id-distribuzzjoni ta' imatinib fil-ħalib tas-sider. Studji f'żewġ nisa li kienu qed iredgħu rriwelaw li kemm imatinib kif ukoll il-metabolit attiv tiegħu jistgħu jiġu ddistribwiti fil-ħalib tas-sider. Il-proporzjon fil-ħalib u l-plażma studjat f'pazjenta waħda kien iddeterminat li kien 0.5 għal imatinib u 0.9 għall-metabolit, li jissuġġerixxi distribuzzjoni oġhla tal-metabolit fil-ħalib. Meta tikkunsidra l-koncentrazzjoni ikkombinata ta' imatinib u tal-metabolit u l-akbar ammonti ta' ħalib li t-trabi jieħdu kuljum, l-esponiment totali jkun mistenni li jkun baxx (~10% ta' doża terapewtika). Madankollu, minħabba li l-effetti ta' esponiment tat-tarbija għal doża baxxa ta' imatinib mhumiex magħrufa, in-nisa m'għandhomx iredgħu waqt il-kura u għal mill-inqas 15-il ġurnata wara li jitwaqqaf it-trattament bi Glivec.

##### Fertilità

Fi studji mhux kliniċi, il-fertilità f'firien irġiel u nisa ma kenitx affettwata, minkejja li kienu osservati effetti fuq il-parametri riproduttivi (ara sezzjoni 5.3). Ma sarux studji fuq pazjenti mogħtija Glivec u l-effetti tiegħu fuq il-fertilità u l-gametogenesi. Pazjenti imħassba dwar il-fertilità meta qed jingħataw kura bi Glivec għandhom jikkonsultaw mat-tabib tagħhom.

#### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

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

## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

Pazjenti li jkollhom stadji avvanzati ta' kanċer malinn jista' jkollhom għadd ta' kundizzjonijiet mediċi li jagħmlu l-identifikazzjoni tal-kawża ta' l-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-mediċina minhabba reazzjonijiet avversi tal-mediċina kienu osservati f'2.4% tal-pazjenti li jkunu għadhom kif ġew dijanjostikati, 4% tal-pazjenti fil-fażi kronika 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, l-istudju kellu jitwaqqaf minhabba reazzjonijiet avversi tal-mediċina f'4% tal-pazjenti.

L-effetti avversi kienu simili fl-indikazzjonijiet kollha, bl-eċċezzjoni ta' tnejn. Kien hemm aktar majelosuppressjoni f'pazjenti b'CML milli f'GIST, probabbli minhabba l-marda nnifisha. Fl-istudju f'pazjenti b' GIST li ma jistax jitneħħa b'operazzjoni u/jew li huwa metastatiku 7 (5%) tal-pazjenti hassew CTC grad 3/4 fsada GI (3 pazjenti), fsada fit-tumur (3 pazjenti) jew it-tnejn (pazjent 1). Il-post fejn kienu it-tumuri GI jista' jkun il-kawża tal-fsada (ara sezzjoni 4.4). GI u fsada tat-tumur jistgħu jkunu serji u 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, ghejja, majalġja, bughawwieġ u raxx. Edimi suprfiċjali kienu sejbiet komuni fl-istudji kollha u kienu deskritti l-aktar mad-dawra ta' l-għajnejn jew fir-riglejn. Madankollu, dawn l-edemi rarament kienu severi u jistgħu jkunu maniġġjati b'dijuretici, miżuri ta' support ohrajn jew billi titnaqqas id-doża ta' Glivec.

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 bilirubin fid-dem. Meta wieħed iqis id-databaži limitata dwar is-sigurtà, l-episodji avversi rrappurtati sa issa fit-tfal huma konsistenti mal-profil magħruf tas-sigurtà f'pazjenti adulti b'Ph+ ALL. Id-databaži dwar is-sigurtà għat-tfal b'Ph+ALL hi limitata ħafna minkejja li ma kenux identifikati problemi ġodda dwar is-sigurtà.

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

### Reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi li ġew irrapportati aktar minn darba huma elenkati fil-tabella li ġejja, skond is-sistema jew l-organi li jaffettwaw u skond il-frekwenza tagħhom. Il-kategoriji tal-frekwenzi huma definiti bl-użu ta' din il-konvenzjoni li jmiss: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), rari ħafna ( $< 1/10,000$ ), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

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

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

**Tabella 1 Sommarju f'tabella ta' reazzjonijiet avversi**

<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>	
<i>Mhux Komuni:</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nasofaringite, pulmonite <sup>1</sup> , sinuzite, ċellulite, infezzjoni tan-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju, influwenza, infezzjoni tal-passaġġ tal-awrina, gastro-enteretite, sepsi
<i>Rari:</i>	Infezzjoni tal-fungu
<i>Mhux magħruf:</i>	Riattivazzjoni tal-epatite B*
<b>Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)</b>	
<i>Rari:</i>	Sindrome tad-diżintegrazzjoni tat-tumur
<i>Mhux magħruf:</i>	Emorraġija mit-tumur/nekrozi tat-tumur*
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b>	
<i>Mhux magħruf:</i>	Xokk anafilattiku*
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>	
<i>Komuni hafna:</i>	Newtropsenja, tromboċitopenja, anemija
<i>Komuni:</i>	Pancitopenja, newtropsenja bid-deni
<i>Mhux komuni:</i>	Tromboċitemija, limfopenja, dipressjoni tal-mudullun, eżinofolja, limfadenopatija
<i>Rari:</i>	Anemija emolitika, mikroanġjopatija trombotika
<b>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</b>	
<i>Komuni:</i>	Anoressija
<i>Mhux komuni:</i>	Ipokalimija, żieda fl-aptit, ipofosfatemija, nuqqas ta' aptit, deidrazzjoni, gotta, iperuricemija, iperkalċimija, iperglicimija, iponatrimija
<i>Rari:</i>	Iperkalimija, ipomagnezimja
<b>Disturbi psikjatriċi</b>	
<i>Komuni:</i>	Nuqqas ta' rqad
<i>Mhux komuni:</i>	Dipressjoni, tnaqqis fil-libido, ansjetà
<i>Rari:</i>	Stat konfużjonali
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>	
<i>Komuni hafna:</i>	Uġiġħ ta' ras <sup>2</sup>
<i>Komuni:</i>	Sturdament, paresteżija, tibdil tat-togħma, ipoesteżija
<i>Mhux komuni:</i>	Emigranja, nġhas, sinkope, newropatija periferali, tixkil fil-memorja, xjatika, sindrome tas-sieq irrekwieta, tregħid, emorraġija ċerebrali
<i>Rari:</i>	Żieda fil-pressjoni ta' ġol kranju, konvulzjonijiet, nevríte ottika
<i>Mhux magħruf:</i>	Edima ċerebrali*
<b>Disturbi fl-ġhajnejn</b>	
<i>Komuni:</i>	Edema ta' habbet il-ġhajn, zieda fid-dmugħ, emorraġija tal-konġuntiva, konġuntivite, ġhajn tinħass xotta, vista mċajpra
<i>Mhux komuni:</i>	Irritazzjoni ta' l-ġhajnejn, uġiġħ fl-ġhajnejn, edema orbitali, emorraġija fl-isklera, emorraġija fir-retina, blefarite, edema makulari
<i>Rari:</i>	Katarretti, ġlawkoma, papilledema
<i>Mhux magħruf:</i>	Emorraġija fil-vitriju*
<b>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</b>	
<i>Mhux komuni:</i>	Vertigo, tisfir fil-widnejn, telf tas-smiġħ
<b>Disturbi fil-qalb</b>	
<i>Mhux komuni:</i>	Palpitazzjonijiet, takikardja, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb <sup>3</sup> , edema fil-pulmun
<i>Rari:</i>	Arritmija, fibrillazzjoni atrijali, attakk tal-qalb, infart mijokardjaku, anġina pectoris, effużjoni perikardjali
<i>Mhux magħruf:</i>	Perikardite*, tamponade kardijaku*
<b>Disturbi vaskulari<sup>4</sup></b>	
<i>Komuni:</i>	Fwawar, emorraġija
<i>Mhux komuni:</i>	Pressjoni għolja, ematoma, ematoma subdurali, kesħa periferali, pressjoni baxxa, fenomenu ta' Raynaud
<i>Mhux magħruf:</i>	Trombozi/embolizmu*

<b>Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali</b>	
<i>Komuni:</i>	Qtuġ ta' nifs, epistassi, sogħla
<i>Mhux komuni:</i>	Effużjoni fil-plewra <sup>5</sup> , uġiġ fil-faringi u fil-laringi, faringite
<i>Rari:</i>	Uġiġ fil-plewra, fibrozi fil-pulmun, pressjoni għolja fil-pulmun, emorraġija fil-pulmun
<i>Mhux magħruf:</i>	Insuffiċjenza respiratorja akuta <sup>11*</sup> , marda tal-interstizju tal-pulmun*
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>	
<i>Komuni ħafna:</i>	Dardir, dijarea, rimettar, dispepsja, uġiġ fl-addome <sup>6</sup>
<i>Komuni:</i>	Gass fl-istonku, nefha fl-addome, ittella' mill-istonku, stitikezza, ħalq xott, gastrite
<i>Mhux komuni:</i>	Stomatite, ulċeri fil-ħalq, emorraġija gastro-intestinali <sup>7</sup> , tifwieq, melena, esofagite, axxite, ulċera fl-istonku, rimettar tad-demem, kejlite, disfagja, pankreatite
<i>Rari:</i>	Kolite, iljus, marda ta' l-infjammazzjoni ta' l-imsaren
<i>Mhux magħruf:</i>	Ileus/imblukkar tal-imsaren*, titqib gastro-intestinali*, divertikulite*, ektażja vaskulari tal-antrum tal-istonku (GAVE)*
<b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b>	
<i>Komuni:</i>	Żieda fl-enzimi epatici
<i>Mhux komuni:</i>	Iperbilirubinemija, epatite, suffeġra
<i>Rari:</i>	Insuffiċjenza epatika <sup>8</sup> , nekrozi epatika
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</b>	
<i>Komuni ħafna:</i>	Edema mad-dawra ta' l-għajnejn, dermatite/ekzema/raxx
<i>Komuni:</i>	Ħakk, edema fil-wieċ, ġilda xotta, ħmura, alopeċja, tgħereq ħafna matul il-lejl, reazzjoni ta' fotosensittività
<i>Mhux komuni:</i>	Raxx bil-ponot, kontużjoni, żieda fl-għaraq, urtikarja, ekkimozi, tidbenġel malajr, ipotrikozi, ipopigmentazzjoni tal-ġilda, dermatite esfoljattiva, onikoklaži, follikulite, tikkek ħomor fil-ġilda, psorajizi, purpura, iperpigmentazzjoni tal-ġilda, joħorġu l-imsiemer, pannikulite <sup>12</sup>
<i>Rari:</i>	Dermatozi newtrofilika bid-deni akuta (sindrome ta' Sweet), telf ta' kulur fid-dwiefer, edima anġionewrotika, raxx bl-inafet, eritema multiforme, vaskulite lewkoklastika, sindrome ta' Stevens-Johnson, pustulozi ekzantematuża mifruxa akuta (AGEP), pemfigu*
<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)*, pseudoporfirja*
<b>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</b>	
<i>Komuni ħafna:</i>	Spazmi fil-muskoli u bugħawwieġ, uġiġ muskoluskelettrali inklużi mijalġja <sup>9</sup> , artralġja, u uġiġ fl-għadam <sup>10</sup>
<i>Komuni:</i>	Nefha fil-ġogi
<i>Mhux komuni:</i>	Ebusija fil-ġogi u l-muskoli, osteonekrosi*
<i>Rari:</i>	Dgħjufija muskolari, artrite, rabdomijolizi/mijopatija
<i>Mhux magħruf:</i>	Ittardjar fit-tkabbir tat-tfal*
<b>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</b>	
<i>Mhux komuni:</i>	Uġiġ renali, demm fl-awrina, insuffiċjenza renali akuta, żieda fil-frekwenza ta' l-awrina
<i>Mhux magħruf:</i>	Insuffiċjenza kronika tal-kliewi
<b>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</b>	
<i>Mhux komuni:</i>	Ginekomastja, funzjoni ħażina ta' l-erezzjoni, menorraġja, mestrwazzjoni irregolari, funzjoni sesswali ħażina, uġiġ fir-ras tal-beżżula, tkabbir tas-sider, edema fl-iskrotu
<i>Rari:</i>	corpus luteum emorraġiku/ċesta ta' l-ovarji emorraġika
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</b>	
<i>Komuni ħafna:</i>	Ritenzjoni ta' fluwidi u edema, għeja
<i>Komuni:</i>	Dgħjufija, deni, anasarca, dehriet, tregħid
<i>Mhux komuni:</i>	Uġiġ fis-sider, thossok ma tiflaħx

<b>Investigazzjonijiet</b>	
<i>Komuni hafna:</i>	Żieda fil-piż
<i>Komuni:</i>	Tnaqqis fil-piż
<i>Mhux komuni:</i>	Krejinina fid-demm tiżdied, creatine phosphokinase fid-demm jiżdied, lactate dehydrogenase jiżdied, alkaline phosphatase fid-demm jiżdied
<i>Rari:</i>	Amylase fid-demm jiżdied

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

#### 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 dożi kbar ta'  $\geq 750$  mg (fl-istudju ta' fażi I). Madankollu, il-frekwenzi ta' ċitopenji deħru biċ-ċar li kienu jiddependu wkoll fuq l-istadju tal-marda, tant li l-frekwenzi ta' newtropsenja tat-3 jew ir-4 grad ( $ANC < 1.0 \times 10^9/l$ ) u tromboċitopenji (għadd tal-plejtlets  $< 50 \times 10^9/l$ ) kienu bejn 4-6 darbiet oġhla fil-*blast crisis* jew fil-fażi l-imgħaġġla (59-64% u 44-63% fil-każijiet ta' newtropsenja u tromboċitopenja, rispettivament) meta mqabbla mal-frekwenzi li wieħed kien isib fil-każijiet ta' pazjenti li tkun għada kif ġiet dijanjostikata CML fil-fażi l-kronika (16.7% newtropsenja u 8.9% tromboċitopenja). F'CML, fil-fażi l-kronika, li kienet għada kif ġiet dijanjostikata, kien hemm newtropsenja tar-4 grad ( $ANC < 0.5 \times 10^9/l$ ) u tromboċitopenja (għadd tal-plejtlets  $< 10 \times 10^9/l$ ) f' 3.6% u f'  $< 1\%$  tal-pazjenti, rispettivament. Dawn il-fażijiet ta' newtropsenja u tromboċitopenja damu medja ta' bejn 2-3 ġimghat u minn 3 sa 4 ġimghat, rispettivament. Dawn l-effetti s-soltu jtilqu jew bi tnaqqis fid-doża, jew inkella billi l-kura b'Glivec 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, tromboċitopenja 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, sehħet 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' emorraġġi fis-sistema gastro-intestinali jew fit-tumur, għallinqas f'xi whud minn dawn il-pazjenti. Newtropolinja ta' grad 3 u grad 4 kienet evidenti f' 7.5% f' 2.7% tal-pazjenti, rispettivament, u tromboċitopenja ta' grad 3 f' 0.7% tal-pazjenti. L-ebda pazjent ma żviluppa tromboċitopenja tar-4 grad. It-tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod (WBC) u fl-għadd ta' newtrofili kien isehħ l-aktar tul l-ewwel sitt ġimghat tat-terapija, u minn hemm-il quddiem il-livelli kienu jibqgħu relattivament stabbli.

#### Bijokimika

Żieda qawwija fil-livelli tat-transaminases (<5%) jew tal-bilirubin (<1%) kienet evidenti f'pazjenti b'CML u s-soltu kienet kontrollata bi tnaqqis fid-doża jew inkella billi kien imwaqqaf għal ftit żmien it-trattament (it-tul medjan ta' dawn l-episodji kien ta' bejn wieħed u ieħor, 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 żiediet ta' 4.8% ta' grad 3 jew 4 AST (aspartate aminotransferase) kienu evidenti. Iż-żieda fil-bilirubin kienet taħt 3%.

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

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

##### Riattivazzjoni tal-epatite B

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

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

## **4.9 Doża eċċessiva**

Esperjenza b'doži oġhla mid-doża terapewtika rrakkomandata hija limitata. Każi iżolati ta' doża eċċessiva bi Glivec kienu rrapportati 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 irrapportat f'dawn il-każijiet kien "mar għall-aħjar" jew "fieg". Każijiet li kienu rrapportati fuq firxa ta' doži differenti kienu kif ġej:

#### Popolazzjoni adulta

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

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

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

## Popolazzjoni pedjatrika

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

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

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi anti-neoplastiċi, inpeditori ta' tyrosine kinase BCR-ABL, Kodiċi ATC: L01EA01

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

#### Effetti farmakodinamiċi

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

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

Imatinib jinpedixxi wkoll lir-receptor tyrosine kinases għall-*growth factor* derivat mill-plejtlets (PDGF), PDGF-R, u l-*istem cell factor*(SCF), c-Kit, u b'hekk jinpedixxi effetti fil-livell ċellulari li jkunu assoċjati ma' PDGF u ma' SCF. *In vitro*, imatinib jinibixxi l-proliferazzjoni u jstimola l-apoptożi fiċ-ċelluli tat-tumur stromali gastro-intestinali (GIST), liema ċelluli jkunu jesprimu mutazzjoni *kit* li tattiva. Attivazzjoni kostituttiva tar-riċettur PDGF jew Abl protein tyrosine kinases bħala konsegwenza tal-fużjoni ma' proteini diversi imseħħbin jew produzzjoni kostituttiva ta' PDGF kienu implikati fil-patogenezi ta' MDS/MPD, HES/CEL u DFSP. Imatinib jinibixxi s-sinjalar u l-proliferazzjoni ta' ċelluli mmexxija minn PDGFR regolat hażin u attività ta' Abl kinase.



## Studji kliniċi fil-lewkimja majelojd kronika

L-effikaċja ta' Glivec hija bbażata fuq ir-rati ta' rispons globali ematoloġiċi u ċitogenetiċi u sopravivenza mingħajr avvanz. Bl-eċċezzjoni ta' CML fil-faži kronika li tkun għada kif ġiet dijanjostikata, ma hemmx provi b'kontroll li juru xi benefiċċju mill-aspett kliniku, bħal xi titjib fis-sintomi li għandhom x'jaqsmu mal-marda jew xi żieda fis-sopravivenza.

Saru tliet studji kbar fuq livell internazzjonali, tat-tip *open-label* u mingħajr il-kontroll fil-faži II, fuq pazjenti li kellhom CML li kienet pożittiva għall-kromosoma ta' Filadelfja (*Ph+*), fil-faži avvanzata, *blast*, jew aċċelerata, u fuq pazjenti b'tipi oħrajn ta' lewkimja li huma *Ph+*, jew pazjenti b'CML fil-faži kronika imma li fil-każ tagħhom l-kura bl-interferon-alpha (IFN) minn qabel ma hadmitx. Sar studju wieħed kbir tat-tip *open-label*, f'ħafna ċentri, internazzjonali u randomised fil-faži III f'pazjenti li tkun għada kemm saritilhom id-dijanjosi ta' CML li tkun *Ph+*. Minbarra hekk, tfal kienu kurati f'żewġ studji ta' faži I u wieħed ta' Faži II.

Fl-istudji kliniċi kollha 38-40% tal-pazjenti kellhom  $\geq 60$  sena u 10-12% tal-pazjenti kellhom  $\geq 70$  sena.

### Il-faži I-kronika, li tkun għada kif ġiet dijanjostikata

Dan l-istudju ta' faži III qabbel il-kura b'Glivec waħdu mal-kura b'tahlita ta' interferon-alpha (IFN) u cytarabine (Ara-C) flimkien. Dawk il-pazjenti li wrew nuqqas ta' rispons għall-kura (nuqqas ta' rispons ematoloġiku sħiħ (CHR) mas-6 xahar, numru ta' ċelluli bojod li jkun qed jiżdied, l-ebda rispons ċitogenetiku sinifikanti (MCyR) sar-24 xahar), jew li ma baqghux jirrispondu għall-kura daqs kemm kienu fil-bidu (telfien ta' CHR jew ta' MCyR), jew li wrew intolleranza qawwija għall-kura, tħallew jaqilbu minn tip ta' trattament għall-iehor. F'dawk li hadu Glivec, id-doża kienet ta' 400 mg kuljum. F' dawk li hadu IFN, il-pazjenti kienu kurati b'doża mira ta' IFN ta' 5 MIU/m<sup>2</sup>/jum, taht il-ġilda, flimkien ma' Ara-C 20 mg/m<sup>2</sup>/jum, taht il-ġilda, għal 10 ijiem/xahar.

Total ta' 1,106 pazjenti tqassmu b'mod randomized, 553 f'kull fergħa ta' trattament. Il-karatteristiċi tal-linja bażika kienu bilanċjati sew bejn iż-żewġ fergħat. L-età medjana kienet ta' 51 sena (minn 18-70 sena), b' 21.9% tal-pazjenti jkollhom  $\geq 60$  sena. 59% kienu rġiel filwaqt li 41% kienu nisa; 89.9% kienu kawkażi u 4.7% kienu pazjenti suwed. Seba' snin wara li kien reklutat l-aħħar pazjent, iż-żmien medjan ta' kemm damet il-kura preferita kien 82 u 8 xhur fil-friegħi bi Glivec u IFN, rispettivament. Iż-żmien medjan ta' kemm damet il-kura tat-tieni għażla bi Glivec kien 64 xahar. B'mod ġenerali, f'pazjenti li qed jirċievu Glivec bħala l-kura preferita, il-medja tad-doża li nġhatat kuljum kienet  $406 \pm 76$  mg. Il-punt aħħari ta' l-effikaċja primarja ta' l-istudju hija s-sopravivenza mingħajr avvanz. L-avvanz kien meqjus bħala kwalunkwe minn dawn l-eventi li ġejjin: avvanz għall-faži aċċelerata jew blast crisis, mewt, telf ta' CHR jew MCyR, jew f'pazjenti li mhux qed jirċievu CHR żieda fil-WBC minkejja maniġġjar terapewtiku xieraq. Rispons ċitogenetiku maġġuri, rispons ematoloġiku, rispons molekulari (stima tar-residwu minimu tal-marda), żmien għal biex il-pazjent jgħaddi għall-Faži aċċelerata jew blast crisis u sopravivenza huma punti aħħarin sekondarji ewlenin. Data tar-rispons qed jintwerew f'Tabella 2.

**Tabella 2 Studju CML li jkun għadu kif ġie dijanjostikat (tagħrif ta' 84-xahar)**

<b>(Ir-rati ta' l-aħjar rispons)</b>	<b>Glivec n=553</b>	<b>IFN+Ara-C N=553</b>
<b>Rispons ematoloġiku</b>		
n (%) tar-rata ta' CHR [95% CI]	534 (96.6%)* [94.7%, 97.9%]	313 (56.6%)* [52.4%, 60.8%]
<b>Rispons ċitogenetiku</b>		
n (%) Rispons maġġuri [95% CI]	490 (88.6%)* [85.7%, 91.1%]	129 (23.3%)* [19.9%, 27.1%]
n (%) ta' CyR shaħ	456 (82.5%)*	64 (11.6%)*
n (%) ta' CyR parzjali	34 (6.1%)	65 (11.8%)
<b>Rispons molekulari**</b>		
Rispons Maġġuri fit-12-il xahar (%)	153/305=50.2%	8/83=9.6%
Rispons Maġġuri fir-24 xahar (%)	73/104=70.2%	3/12=25%
Rispons Maġġuri fl-84 xahar (%)	102/116=87.9%	3/4=75%
* p<0.001, test ezatt ta' Fischer		
** perċentwali tar-rispons molekulari huma bbażati fuq il-kampjuni disponibbli		
<b>Kriterji ta' rispons ematoloġiku (ir-risponsijiet kollha jridu jkunu konfermati wara ≥ 4 ġimghat):</b>		
WBC < 10 x 10 <sup>9</sup> /l, plejtlet < 450 x 10 <sup>9</sup> /l, majeloċita+metamajeloċita < 5% fid-demmm, l-ebda blasts u promajeloċiti fid-demmm, bażofils < 20%, l-ebda involviment 'l barra mill-mudullun.		
<b>Kriterji ta' rispons ċitogenetiku:</b> shaħ (0% ta' metafasi jiet Ph+), parzjali (1-35%), minuri (36-65%) jew minimi (66-95%). Reazzjoni ta' importanza (0-35%) tiġbor flimkien kemm risponsijiet shaħ kif ukoll dawk parzjali.		
<b>Kriterji ta' rispons molekulari maġġuri:</b> fid-demmm periferali tnaqqis ta' ≥ 3 logaritmi fl-ammont tat-traskritti Bcr-Abl (imkejja b' assay ta' reverse transcriptase kwantitattiv li jinqara f' dak il-ħin stess) fuq linja bażika standardizzata.		

Ir-rati ta' rispons ematoloġiku komplet, rispons ċitogenetiku maġġuri u rispons ċitogenetiku komplet wara kura bit-terapija preferita kienu stmati bl-approċċ Kaplan-Meier, li bihom nuqqas ta' risponsijiet kienu ċensurati fil-jum ta' l-aħħar eżami. B'dan l-approċċ, ir-rati kumulativi stmati għall-kura preferita bi Glivec tjiebu minn 12-il xahar ta' terapija għal 84 xahar ta' terapija kif ġej: CHR minn 96.4% għal 98.4% u CCyR minn 69.5% għal 87.2% rispattivament.

Waqt il-follow-up fis-7 snin ta' wara, kien hemm 93 (16.8%) eventi ta' avvanz fil-fergħa Glivec: 37 (6.7%) li jinvolvu avvanz għall-Faži aċċelerata/blast crisis, 31 (5.6%) telf ta' MCyR, 15 (2.7%) telf ta' CHR jew žieda fil-WBC, u 10 (1.8%) mwiet mhux relatati ma' CML. B'kuntrast, kien hemm 165 (29.8%) eventi fil-fergħa IFN+Ara-C, li minnhom 130 sehħew waqt il-kura preferita b'IFN+Ara-C.

Ir-rata ta' pazjenti ħielsa minn avvanz għall-Faži aċċelerata jew blast crisis fl-84 xahar kien oġhla b'mod sinifikanti mill-fergħa ta' Glivec imqabbel mal-fergħa ta' IFN (92.5% versus 85.1%, p<0.001). Ir-rata ta' avvanz kull sena għall-dazi imghaġġla jew blast crisis naqset maż-żmien bit-terapija u kienet anqas minn 1% kull sena fir-raba u ħames sena, Ir-rata stmata ta' sopravvivenza ħielsa minn avvanz fl-84 xahar kienet 81.2% fil-fergħa ta' Glivec u 60.6% fil-fergħa tal-kontroll (p<0.001). Ir-rati annwali ta' avvanz ta' kull tip għal Glivec ukoll naqsu biż-żmien.

Total ta' 71 (12.8%) u 85 (15.4%) ta' pazjenti mietu fil-gruppi ta' Glivec u IFN + Ara-C, rispettivament. Fl-84 xahar is-sopravivenza globali hija stmata 86.4% (83, 90) vs 83.3% (80, 87) fil-gruppi randomised Glivec u IFN + Ara-C, rispettivament ( $p=0.073$ , test log-rank). Dan il-punt aħhari żmien-ghall-event huwa effettwat bil-qawwa mill-qlib minn IFN+Ara-C għal Glivec. L-effett ta' Glivec fuq sopravivenza fil-fażi kronika, CML li jkun għadu kif ġie dijanjostikat ġie eżaminat aktar f'analizi retrospettiva bid-data t'hawn fuq li kienet rappurtata bi Glivec mad-data primarja minn studju ieħor ta' Fażi III b'IFN+Ara-C ( $n=325$ ) b'regimen identiku. F'din l-analizi retrospettiva, is-superjorità ta' Glivec fuq IFN+Ara-C fis-sopravivenza globali kienet dimostrata ( $p<0.001$ ); fi żmien 42 xahar, 47 (8.5%) pazjenti fuq Glivec u 63 (19.4%) pazjenti fuq IFN+Ara-C kienu mietu.

Il-grad ta' rispons ċitogenetiku u rispons molekulari kellu effett ċar fuq il-konsegwenzi fit-tul f'pazjenti fuq Glivec. Filwaqt li 96% (93%) tal-pazjenti b'CCyR (PCyR) kienu stmati li kienu hielsa minn avvanz fit-12-il xahar għall-Fażi aċċelerata/blast crisis fl-84 xahar, 81% biss tal-pazjenti minghajr MCyR fit-12-il xahar kienu hielsa minn avvanz għal CML fl-84 xahar ( $p<0.001$  globali,  $p=0.25$  bejn CCyR u PCyR). Għal pazjenti bi tnaqqis fit-*transcripts* Bcr-Abl ta' mill-anqas 3 *logarithms* fit-12-il xahar, il-probabilità li l-pazjent jibqa' hieles minn avvanz għall-Fażi aċċelerata/blast crisis kienet 99% fl-84 xahar. Sejbiet simili kienu evidenti minn analizi *landmark* ta' 18-il xahar.

F'dan l-istudju, ziediet tad-doża thallew minn 400 mg kuljum għal 600 mg kuljum, imbagħad minn 600 mg kuljum għal 800 mg kuljum. Fl-42 xahar follow-up ta' wara, 11-il pazjent kellhom telf konfermat (fi żmien 4 ġimgħat) minn meta kellhom rispons ċitogenetiku. Minn dawn il-11-il pazjent, 4 pazjenti laħqu 800 mg kuljum, li 2 minnhom reġgħu kisbu rispons ċitogenetiku (1 parzjali u 1 komplet, dan ta' l-aħħar kellu wkoll rispons molekulari), filwaqt li mis-7 pazjenti li ma ziedux id-doża, wiehed biss kiseb mill-ġdid rispons ċitogenetiku komplet. Il-perċentwali ta' xi whud mir-reazzjonijiet avversi kien oghla fl-40 pazjent li kellhom id-doża miżjuda għall-800 mg kuljum imqabbla mal-popolazzjoni tal-pazjenti qabel ziediet id-doża ( $n=551$ ). Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar frekwenti kienu jinkludu emmorraġġi gastro-intestinali, kongunktivite u ziediet fit-transaminases jew bilirubin. Reazzjonijiet avversi oħrajn kienu rappurtati bl-istess frekwenza jew anqas.

#### Il-fażi kronika, meta Interferon ma hadimx

532 il-pazjent adult ġew kurati b'doża tal-bidu ta' 400 mg. Il-pazjenti ġew imqassma fi tliet kategoriji prinċipali: nuqqas ta' suċċess mill-aspett matolaġiku (29%), nuqqas ta' suċċess mill-aspett ċitogenetiku (35%), jew inkella nuqqas ta' tolleranza għall-interferon (36%). Il-pazjenti kienu kollha rċievew medjan ta' 14-il xahar ta' terapija b'IFN minn qabel, f'doži ta'  $\geq 25 \times 10^6$  IU/ġimgħa u lkoll kienu f'fażi kronika avvanzata fiż-żmien, bi żmien medjan minn meta kienet saret id-dijanjosji, ta' 32 xahar. Il-fattur varjabbli ewlieni ta' l-effikaċja fl-istudju, kien ir-rata ta' rispons ċitogenetiku maġġuri (rispons shieh u parzjali, 0 sa 35% ta' metafażijiet *Ph+* fil-mudullun).

F'dan l-istudju 65% tal-pazjenti kellhom rispons ċitogenetiku maġġuri li kien komplet f' 53% (43% konfermati) tal-pazjenti (Tabella 3). Rispons ematologiku shieh ntlahaq f' 95% tal-pazjenti.

### Il-faži aċċelerata

235 pazjent bil-marda fil-faži aċċelerata ġew reklutati. L-ewwel 77 pazjent inbdew fuq doża ta' 400 mg, u aktar tard il-protokoll kien irranġat sabiex ikun permess li jintuzaw doži oġhla u fil-fatt il-158 il-pazjent li kien għad fadal inbdew b'doża ta' 600 mg.

Il-varjant ewlieni ta' l-effikaċja kien ir-rata ta' rispons ematoloġiku, li ġie rapportat jew bħala rispons ematoloġiku komplet, jew l-ebda evidenza ta' lewkimja (jiġifieri l-clearance tal-blasts mill-mudullun u mid-demem, imma mingħajr mad-demem fil-periferiji jkun reġa' ġie f'tiegħu bħalma jiġri fil-każ ta' rispons komplet), jew ir-ritorn għal CML fil-faži kronika. Konferma ta' rispons ematoloġiku ntlahqet f'71.5% tal-pazjenti (Tabella 3). Fatt importanti huwa li 27.7% tal-pazjenti kellhom ukoll reazzjoni ċitogenetika maġġuri, li kienet kompleta fi 20.4% (ikkonfermata fi 16%) tal-pazjenti. F'dawk il-pazjenti li ġew ikkurati b' 600 mg, l-istimi attwali għall-medjan ta' sopravivenza hielsa minn avvanz u sopravivenza globali kienu 22.9 u 42.5 xhur, rispettivament.

### Majelojd blast crisis

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

Il-varjant ewlieni ta' l-effikaċja kien ir-rata ta' rispons ematoloġiku, li ġie rapportat bħala, jew rispons ematoloġiku komplet, jew l-ebda evidenza ta' lewkimja, jew ir-ritorn għal CML fil-faži kronika, bl-użu ta' l-istess kriterji li ntużaw fl-istudju fuq il-faži l-aċċelerata. F'dan l-istudju, 31% tal-pazjenti kellhom reazzjoni ematoloġika (36% f'pazjenti mhux ikkurati minn qabel u 22% f'pazjenti li kienu kurati minn qabel). Ir-rata tar-rispons kienet ukoll 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 kienux ħadu trattament minn qabel u f'dawk li kienu ħaduh kienet ta' 7.7 u 4.7 xhur, rispettivament.

### Limfojd blast crisis

Numru limitat ta' pazjenti kienu reklutati fi studji ta' faži I ( $n=10$ ). Ir-rata ta' rispons ematoloġiku kienet ta' 70% b'tul ta' żmien ta' minn 2-3 xhur.

**Tabella 3 Rispons f'adult bl-istudji CML**

	Studju 0110 Data ta' 37 xahar Fazi Kronika, meta IFN ma ħadimx (n=532)	Studju 0109 Data ta' 40.5 xahar Fazi aċċelerata (n=235)	Studju 0102 Data ta' 38 xahar Majelojd <i>blast crisis</i> (n=260)
	% tal-pazjenti ( <i>CI</i> <sub>95%</sub> )		
Rispons ematoloġiku <sup>1</sup>	95% (92.3-96.3)	71% (65.3-77.2)	31% (25.2-36.8)
Rispons ematoloġiku komplet (CHR)	95%	42%	8%
L-ebda evidenza ta' lewkimja (NEL)	Ma jgħoddx	12%	5%
Ritorn għall-fazi l-kronika (RTC)	Ma jgħoddx	17%	18%
Rispons ċitoġenetiku maġġuri <sup>2</sup>	65% (61.2-69.5)	28% (22.0-33.9)	15% (11.2-20.4)
Komplet	53%	20%	7%
(Konfermati <sup>3</sup> ) [95% CI]	(43%) [38.6-47.2]	(16%) [11.3-21.0]	(2%) [0.6-4.4]
Parzjali	12%	7%	8%
<p><b><sup>1</sup> Kriterji ta' rispons ematoloġiku (ir-risponsijiet kollha jridu jkun ikkonfermati wara ≥ 4 ġimghat):</b>            CHR: Studju 0110 [WBC &lt; 10 x 10<sup>9</sup>/l, plejtlets &lt; 450 x10<sup>9</sup>/l, majeloċita+metamajeloċita &lt; 5% fid-dem, l-ebda blasts u promajeloċiti fid-dem, bażofils &lt; 20%, l-ebda involviment 'l barra mill-mudullun] u fi studji 0102 u 0109 [ANC ≥ 1.5 x 10<sup>9</sup>/l, plejtlets ≥ 100 x10<sup>9</sup>/l, l-ebda blasts fid-dem, blasts fil-mudullun &lt; 5% u l-ebda mard barra l-mudullun]            NEL L-istess kriterji bħal ta' CHR imma ANC ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/l u plejtlets ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/l (0102 u 0109 biss)            RTC &lt; 15% blasts fil-mudullun u fid-dem fil-periferiji, &lt; 30% blasts+promajeloċiti fil-mudullun u fid-dem fil-periferiji, &lt; 20% bażofils fid-dem fil-periferiji, l-ebda involviment 'l barra mill-mudullun ħlief għall-involviment tal-milsa u tal-fwied (għal 0102 u 0109 biss).            BM = Mudullun, PB = demm fil-periferiji</p> <p><b><sup>2</sup> Kriterji għar-risponsijiet ċitoġenetiki:</b>            Rispons maġġuri jiġbor flimkien kemm ir-risponsijiet kompleti kif ukoll dawk parzjali: kompleti (0% ta' metafazijiet Ph+), parzjali (1-35%).</p> <p><sup>3</sup> Rispons ċitoġenetiku komplet ikkonfermat permezz tat-tieni valutazzjoni ċitoġenetika tal-mudullun magħmula mill-inqas xahar wara l-ewwel studju fuq il-mudullun.</p>			

Popolazzjoni pedjatrika

B'kollox 26-il pazjent pedjatriku ta' età ta' < 18-il sena li jew kellhom CML fil-fazi l-kronika (n=11) jew kellhom CML fi *blast crisis* jew lewkimji akuti (n=15) b'Ph+ kienu rekrutati fi prova ta' fazi I li fiha d-doża kienet tiżdied. Din kienet popolazzjoni ta' pazjenti li kienu diġà ħadu bosta trattamenti, billi 46% kien diġà kellhom BMT u 73% kienu ħadu kemoterapija li kienet tinkludi ħafna sustanzi, minn qabel. Il-pazjenti ġew ikkurati b'doži ta' Glivec ta' 260 mg/m<sup>2</sup>/jum (n=5), 340 mg/m<sup>2</sup>/jum (n=9), 440 mg/m<sup>2</sup>/jum (n=7), u 570 mg/m<sup>2</sup>/jum (n=5). Minn 9 pazjenti b'CML fil-fazi kronika u mit-tagħrif ċitoġenetiku disponibbli, jirriżulta li 4 (44%) u 3 (33%) kellhom rispons ċitoġenetiku komplet u parzjali, rispettivament, għal rata ta' MCyR ta' 77%.

Total ta' 51 pazjent pedjatriku li kienu għadhom kif ġew dijanjostikati b'CML fil-fazi kronika u li ma kienux għadhom irċevew kura kienu rekrutati fi prova open-label, f'ħafna ċentri, b'fergħa waħda tal-fazi II. Il-pazjenti kienu kurati b'Glivec 340 mg/m<sup>2</sup>/jum, mingħajr interuzzjonijiet jekk ma jkunx hemm tossiċità li tillimita d-doża. Il-kura bi Glivec twassal għal rispons mghagġel f'pazjenti pedjatriċi li kienu għadhom kif ġew dijanjostikati b'CML b'CHR ta' 78% wara 8 ġimghat ta' terapija. Ir-rata għolja ta' CHR tkun missieħba b'żvilupp ta' rispons ċitoġenetiku komplet (CCyR) ta' 65% li jaqbel mar-riżultati miksuba fl-adulti. Minbarra hekk, rispons ċitoġenetiku 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'ħin medjan għar-rispons bażat fuq l-istima Kaplan-Meier ta' 5.6 xhur.

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

#### Provi kliniċi f'Ph+ ALL

##### Ph+ ALL li jkunu għadhom kif ġew dijanjostikati

Fi studju kontrollat (ADE10) ta' imatinib versus induzzjoni b'kimoterapija f'55 pazjent li kienu għadhom kif ġew dijanjostikati ta' etajiet minn 55 sena 'l fuq, imatinib użat waħdu wassal għal rispons ematoloġiku komplet b'rata ogħla minn kimoterapija (96.3% vs 50%; p=0.001). Meta terapija ta' sokkors b'imatinib inghatat f'pazjenti li ma wrewx rispons jew li urew rispons fqir għall-kimoterapija, irriżulta li 9 pazjenti (81.8%) minn 11 kisbu rispons ematoloġiku komplet. Dan l-effett kliniku kien assoċjat ma' tnaqqis akbar fil-bcr-abl transcripts fil-pazjenti kurati b'imatinib milli fil-fergħa tal-kimoterapija wara 2 ġimgħat ta' terapija (p=0.02). Il-pazjenti kollha rċevew imatinib u terapija konsolidata (ara Tabella 4) 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 ħielsa 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 ħielsa 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'kimoterapija (ara Tabella 4) wassal għal rata ta' rispons ematoloġiku komplet ta' 93% (147 minn 158 pazjenti li setgħu jkunu evalwati) u f'rata ta' rispons citogenetika maġġuri ta' 90% (19 minn 21 pazjenti li setgħu jkunu evalwati). Ir-rata ta' rispons molekulari komplet kienet 48% (49 minn 102 pazjenti li setgħu jkunu evalwati). Sopravivenza ħielsa mill-marda (DFS) u sopravivenza globali (OS) qabzu sena 1 b'mod fiss u kienu superjuri għall-kontroll storiku (DFS p<0.001; OS p<0.0001) f'żewġ studji (AJP01 u AUS01).

**Tabella 4 Regimen ta' kimoterapija kombinata ma' imatinib**

<b>Studju ADE10</b>	
Qabel il-faži	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> orali, jiem 1-5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., jiem 3, 4, 5; MTX 12 mg <i>intrathecal</i> , jum 1
Induzzjoni tar-remissjoni	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> orali, jiem 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., jiem 7, 14; IDA 8 mg/m <sup>2</sup> i.v. (0.5 h), jiem 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h) jum 1; Ara-C 60 mg/m <sup>2</sup> i.v., jiem 22-25, 29-32
Terapija t'acċertament I, III, V	MTX 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), jiem 1, 15; 6-MP 25 mg/m <sup>2</sup> orali, jiem 1-20
Terapija t'acċertament II, IV	Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), jiem 1-5; VM26 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), jiem 1-5

<b>Studju AAU02</b>	
Terapija t'acċertament ( <i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicin 30 mg/m <sup>2</sup> i.v., jiem 1-3, 15-16; VCR 2 mg doża totali i.v., jiem 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m <sup>2</sup> i.v., jiem 1, 8; Prednisone 60 mg/m <sup>2</sup> orali, jiem 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m <sup>2</sup> 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
Aċċertament ( <i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1,000 mg/m <sup>2</sup> /12 h i.v.(3 h), jiem 1-4; Mitoxantrone 10 mg/m <sup>2</sup> i.v. jiem 3-5; MTX 15 mg <i>intrathecal</i> , jum 1; Methylprednisolone 40 mg <i>intrathecal</i> , jum 1
<b>Studju ADE04</b>	
Qabel il-fazi	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> orali, jiem 1-5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., jiem 3-5; MTX 15 mg <i>intrathecal</i> , jum 1
Terapija ta' induzzjoni I	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> orali, jiem 1-5; VCR 2 mg i.v., jiem 6, 13, 20; Daunorubicin 45 mg/m <sup>2</sup> i.v., jiem 6-7, 13-14
Terapija ta' induzzjoni II	CP 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), jiem 26, 46; Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), jiem 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m <sup>2</sup> orali, jiem 26-46
Terapija t'acċertament	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> orali, jiem 1-5; Vindesine 3 mg/m <sup>2</sup> i.v., jum 1; MTX 1.5 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), jum 1; Etoposide 250 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h) jiem 4-5; Ara-C 2x 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 h, q 12 h), jum 5
<b>Studju AJP01</b>	
Terapija ta' induzzjoni	CP 1.2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 h), jum 1; Daunorubicin 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), jiem 1-3; Vincristine 1.3 mg/m <sup>2</sup> i.v., jiem 1, 8, 15, 21; Prednisolone 60 mg/m <sup>2</sup> /jum orali
Terapija t'acċertament	Alternar bejn kors ta' kimoterapija: Kimoterapija b'doża għolja ta' MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), jum 1, u Ara-C 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (q 12 h), jiem 2-3, għal 4 ċikli
Manteniment	VCR 1.3 g/m <sup>2</sup> i.v., jum 1; Prednisolone 60 mg/m <sup>2</sup> orali, jiem 1-5
<b>Studju AUS01</b>	
Terapija ta' induzzjoni-aċċertament	Regimen iper-CVAD: CP 300 mg/m <sup>2</sup> i.v. (3 h, q 12 h), jiem 1-3; Vincristine 2 mg i.v., jiem 4, 11; Doxorubicine 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), jum 4; DEX 40 mg/jum f'jiem 1-4 u 11-14, alternati b'MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), jum 1, Ara-C 1 g/m <sup>2</sup> 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 għol-vini	

### Popolazzjoni pedjatrika

Fl-istudju I2301, total ta' 93 pazjent pedjatriki, adolexxenti u adulti żgħażaġh (minn sena sa 22 sena) b'Ph+ ALL issieħbu fi prova f'fażi III *open-label*, multiċentrika, b'koorti sekwenzjali, mhux randomizzata, u ngħataw trattament b'Glivec (340 mg/m<sup>2</sup>/kuljum) flimkien ma' kemoterapija intensiva wara terapija ta' induzzjoni. Glivec ingħata b'mod intermittenti b'koorti ta' 1-5, b'żieda fid-dewmien u bi tnedija bikrija ta' Glivec minn koorti għal koorti; koorti 1 jingħata l-anqas intensità u koorti 5 jingħata l-ogħla intensità ta' Glivec (l-iktar dewmien fi granet b'doża ta' Glivec kuljum b'mod kontinwu matul l-ewwel korsijiet ta' trattament b'kemoterapija). Espożizzjoni kontinwa kuljum għal Glivec 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 Glivec (69.6% vs 31.6%, rispettivament). L-OS stmat f'4 snin fost il-pazjenti f'koorti 5 kien ta' 83.6% mqabbel mal-44.8% fost il-kontrolli storiċi. 20 mill-50 (40%) pazjent f'koorti 5 ngħataw trapjant tal-mudullun ematopoetiku.

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

Blokk 1 ta' tishih (3 ġimgħat)	VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /kuljum, IV): jiem 1-5 Ifosfamide (1.8 g/m <sup>2</sup> /kuljum, IV): jiem 1-5 MESNA (360 mg/m <sup>2</sup> /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 <sup>2</sup> fuq medda ta' 24 siegħa, IV): jum 1 Leucovorin (75 mg/m <sup>2</sup> fis-36 siegħa, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> /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-ġdid (3 ġimgħat)	VCR (1.5 mg/m <sup>2</sup> /kuljum, IV): jiem 1, 8, u 15 DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> /bolus kuljum, IV): jiem 1 u 2 CPM (250 mg/m <sup>2</sup> /doża q12h x 4 doI, IV): jiem 3 u 4 PEG-ASP (2500 IUnitajiet/m <sup>2</sup> , 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 <sup>2</sup> /kuljum, PO): jiem 1-7 u 15-21
Blokk 1 ta' intesifikazzjoni (9 ġimgħat)	Methotrexate (5 g/m <sup>2</sup> fuq medda ta' 24 siegħa, IV): jiem 1 u 15 Leucovorin (75 mg/m <sup>2</sup> fis-36 siegħa, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> /kuljum, IV): jiem 22-26 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> /kuljum, IV): jiem 22-26 MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> /kuljum, IV): jiem 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): jiem 27-36 jew sa ANC > 1500 postnadir ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> , q12h, IV): jiem 43, 44 L-ASP (6000 IUnitajiet/m <sup>2</sup> , IM): jum 44
Blokk 2 ta' tnedija mill-ġdid (3 ġimgħat)	VCR (1.5 mg/m <sup>2</sup> /kuljum, IV): jiem 1, 8 u 15 DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> /bolus kuljum, IV): jiem 1 u 2 CPM (250 mg/m <sup>2</sup> /doża q12h x 4 doži, iv): Jiem 3 u 4 PEG-ASP (2500 IUnitajiet/m <sup>2</sup> , 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 <sup>2</sup> /kuljum, PO): jiem 1-7 u 15-21



Blokk 2 ta' intesifikazzjoni (9 ġimgħat)	Methotrexate (5 g/m <sup>2</sup> fuq medda ta' 24 siegħa, IV): jiem 1 u 15 Leucovorin (75 mg/m <sup>2</sup> fis-36 siegħa, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> /kuljum, IV): jiem 22-26 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> /kuljum, IV): jiem 22-26 MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> /kuljum, IV): jiem 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): jiem 27-36 jew sa ANC > 1500 postnadir ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> , q12h, IV): jiem 43, 44 L-ASP (6000 IUnitajiet/m <sup>2</sup> , IM): jum 44
Manutenzjoni (ċikli ta' 8-ġimgħat) Ċikli 1-4	MTX (5 g/m <sup>2</sup> fuq medda ta' 24 siegħa, IV): jum 1 Leucovorin (75 mg/m <sup>2</sup> fis-36 siegħa, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> , IV): jiem 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /jum PO): jiem 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /jum, PO): jiem 8-28 Methotrexate (20 mg/m <sup>2</sup> /ġimgħa, PO): jiem 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> , IV): jiem 29-33 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> , IV): jiem 29-33 MESNA IV jiem 29-33 G-CSF (5 µg/kg, SC): jiem 34-43
Manutenzjoni (ċikli ta' 8-ġimgħat) Ċiklu 5	Irradjazzjoni kranjali (Blokk 5 biss) 12 Gy fi 8 frazzjonijiet għall-pazjent kollha li huma CNS1 u CNS2 waqt id-dijanjosi 18 Gy f' 10 frazzjonijiet għal pazjenti li huma CNS3 waqt id-dijanjosi VCR (1.5 mg/m <sup>2</sup> /kuljum, IV): jiem 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /kuljum, PO): jiem 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /kuljum, PO): jiem 11-56 (Miżmuma 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 <sup>2</sup> /ġimgħa, PO): jiem 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Manutenzjoni (ċikli ta' 8-ġimgħat) Ċikli 6-12	VCR (1.5 mg/m <sup>2</sup> /kuljum, IV): jiem 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /kuljum, PO): jiem 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /kuljum, PO): jiem 1-56 Methotrexate (20 mg/m <sup>2</sup> /ġimgħa, PO): jiem 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

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

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

### Ph+ ALL li jirkadi/rifrattorju

Meta imatinib intuża waħdu f'pazjenti b' Ph+ ALL li jirkadi/rifrattorju, irriżulta li, fil-53 mill-411 pazjent li setgħu jiġu evalwati għar-rispons, f'rata ta' rispons ematologiku ta' 30% (9% kompleti) u rata ta' rispons ċitogenetiku maġġuri ta' 23%. (Għal nota, mill-411 pazjent, 353 kienu kurati f'programm ta' aċċess imwessa' mingħajr ma kienet miġbura data 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-data 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 bi Glivec għal din l-indikazzjoni hija limitata ħafna u hija bażata fuq rati ta' rispons ematologiku u ċitogenetiku. M'hemmx provi kliniċi li juru benefiċċju kliniku jew zieda fis-sopravivenza. Prova klinika waħda open label, f'ħafna ċentri, ta' Fażi II (studju B2225) kien imwettaq billi Glivec 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 trattati b'Glivec 400 mg kuljum. Tlett pazjenti urew rispons ematologiku komplet (CHR) u pazjent wiehed kellu rispons ematologiku parzjali (PHR). Fiż-żmien ta' meta saret l-analiżi oriġinali, tlieta mill-erba' pazjenti li kellhom tibdil fil-gene PDGFR żviluppaw rispons ematologiku (2 CHR u 1 PHR). L-etajiet ta' dawn il-pazjent kienu bejn 20 u 72 sena.

Inħoloq reġistru 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-  $\beta$  u li kienu ttrattati bi Glivec. It-23 pazjent imsieħba fir-reġistru ngħataw Glivec 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-reġistru, kien hemm disponibbli data ematologika, 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 waħda valida, ir-rata ta' rispons għas-CHR, għas-CCyR u għall-MR kienet ta' 20/22 (90.9%), 9/9 (100%) u 11/17 (64.7%), rispettivament.

Minbarra hekk, 24 pazjent ieħor b'MDS/MPD kienu rappurtati f'13-il publikazzjoni. 21 pazjent kienu kurati b'Glivec 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'publikazzjoni reċenti tagħrif aġġornat minn 6 minn dawn il-11 il-pazjent ħabbar li dawn il-pazjenti kollha baqgħu taħt kontroll (medda bejn 32-38 xahar). L-istess publikazzjoni rappurtat data 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 Glivec 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 tneħħija tat-transcripts ta' fużjoni kif imkejila 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-dijanjosi (medda 25-234). L-użu ta' Glivec f'pazjenti li ma jkollhomx traslokazzjoni ġeneralment ma tirriżulta fl-ebda titjeb.

M'hemmx provi kkontrollati fost pazjenti pedjatriċi b'MDS/MPD. Kienu rappurtati 5 pazjenti b'MDS/MPD b'assoċjazzjoni ma' riarranġamenti tal-gene PDGFR f'4 publikazzjonijiet. L-età ta' dawn il-pazjenti kienet minn 3 xhur sa 4 snin u imatinib ingħata f'doża ta' 50 mg kuljum jew f'doži li jvarjaw minn 92.5 sa 340 mg/m<sup>2</sup> kuljum. Il-pazjenti kollha kellhom rispons ematologiku, 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 Glivec 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'Glivec minn 100 mg sa 1,000 mg kuljum. 162 pazjent ieħor b'HES/CEL, rappurtati f'35 rapporti ta' każijiet u serje ta' każijiet li ġew publikati irċevew Glivec b'dożi 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 $\alpha$  fusion kinase kien identifikat. Erba' pazjenti oħra instabu positivi għal FIP1L1-PDGFR $\alpha$  f'3 rapporti oħra li ġew publikati. Il-65 pazjenti kollha li kienu positivi għal FIP1L1-PDGFR $\alpha$  fusion kinase kisbu CHR li nżamm għal xhur (medda bejn 1+ sa 44+ xhur ċensurati fil-ħin meta ġew rappurtati). Hekk kif rappurtat f'publikazzjoni riċenti, 21 minn dawn is-65 pazjent kisbu wkoll remissjoni kompleta molekulari b'follow-up medju ta' 28 xahar (medda 13-67 xahar). L-etajiet ta' dawn il-pazjenti kienu bejn 25 u 72 sena. Minbarra hekk, titjeb fis-sintomoloġija u anormalitajiet oħrajn fil-funzjoni ħażina ta' l-organi kienu rappurtati mill-investigaturi fir-rapporti ta' dawn il-każijiet. Titjeb kienu rappurtati fis-sistemi kardijaċi, nervużi, ġilda/tessut ta' taħt il-ġilda, respiratorju/toraċiku/medjastinali/muskolu-skeletrali/ *connective tissue*/vaskulari, u gastro-intestinali.

M'hemmx provi kkontrollati fost pazjenti pedjatriċi b'HES/CEL. Kienu rappurtati 3 pazjenti b'HES u CEL b'assoċjazzjoni ma' riarranġamenti tal-ġene PDGFR fi 3 publikazzjonijiet. L-età ta' dawn il-pazjenti kienet minn sentejn sa 16-il sena u imatinib inġhata f'doża ta' 300 mg/m<sup>2</sup> kuljum jew f'doži li jvarjaw minn 200 sa 400 mg kuljum. Il-pazjenti kollha kellhom rispons ematoloġiku, rispons ċitogenetiku u/jew rispons molekulari sħiħ.

## Provi kliniċi fuq GIST li ma jkunx jista' jitneħħa b'operazzjoni u/jew huwa metastatiku

Sar studju wieħed ta' fażi II, open-label, randomised, mingħajr kontroll, u multinazzjonali f'pazjenti li kellhom tumuri ta' l-istroma gastro-intestinali (GIST) li ma setgħux ikunu operati jew inkella li kienu malinni u mifruxin. F'dan l-istudju 147 pazjent ġew reklutati u mqassma b'mod randomised biex jieħdu jew 400 mg jew inkella 600 mg mill-ħalq, darba kuljum għal sa 36 xahar. L-età ta' dawn il-pazjenti kienet tvarja bejn it-18 u 83 sena u dawn il-pazjenti kellhom dijanjosi patoloġika ta' GIST malinn pożittiv għall-Kit li ma setgħax ikun operat/jew inkella li kien metastatiku. Bħala rutina, kienu dejjem isiru testijiet ta' l-immunoistokimika b'anti-korpi *Kit* (A-4502, anti-serum poliklonali tal-fenek, 1;100; Korporazzjoni DAKO, Carpinteria, CA) skond analiżi permezz ta' metodu ta' kumpless magħmul minn avidin-biotin-peroxidase wara li jkun irkuprat l-antiġen.

L-evidenza ewlenija ta' l-effikaċja kienet ibbażata fuq rati ta' rispons mkejja b'mod oġġettiv. It-tumuri riedu jkun jistgħu jitkejju f'mill-inqas sit wieħed tal-marda u l-karatterizzazzjoni kollha tkun ibbażata fuq il-kriterji tas-*Southwestern Oncology Group (SWOG)*. Ir-riżultati jidhru f'Tabella 6.

**Tabella 6 L-aqwa rispons tat-tumur fil-prova STIB2222 (GIST)**

L-aqwa rispons	Id-doži kollha (n=147)
	n (%)
Rispons komplet	1 (0.7)
Rispons parzjali	98 (66.7)
Marda stabbli	23 (15.6)
Marda li qed tavvanza	18 (12.2)
Ma jistgħux ikunu evalwati	5 (3.4)
Mhux magħrufa	2 (1.4)

Ma kienx hemm differenzi fir-rati tar-rispons bejn iż-żewġ gruppi ta' doži differenti. Numru sinifikanti ta' pazjenti li kellhom mard li kien stabbli fil-hin ta' l-analizi li sar fl-intervall kisbu rispons parzjali b'kura itwal (medjan tal-follow-up 31 xahar). Iż-żmien medjan għar-rispons kien ta' 13-il ġimgha (95% C.I. 12-23). Iż-żmien medjan għall-falliment tat-trattament f'dawk li wrew rispons kien ta' 122 ġimghat (C.I. ta' 95% 106-147), filwaqt li fil-popolazzjoni globali tal-istudju kienet ta' 84 ġimghat (C.I. ta' 95% 71-109). Il-medjan tas-sopravivenza globali ma ntlahaqx. L-istima Kaplan-Meier tas-sopravivenza wara 36-xahar ta' segwitu hija 68%.

F'żewġ studji kliniċi (studju B2222 u studju tad-differenzi bejn grupp u ieħor S0033), id-doża ta' kuljum ta' imatinib kienet miżjuda għal 800 mg f'pazjenti bi progressjoni b'doži aktar baxxi ta' 400 mg u 600 mg. Id-doża kienet miżjuda għal 800 mg kuljum f'total ta' 103 pazjenti, 6 pazjenti kisbu rispons parzjali u f'21 il-marda giet stabbli wara żieda fid-doża b'benefiċċju kliniku globali ta' 26%. Mit-tagħrif tas-sigurtà disponibbli, żieda fid-doża għal 800 mg kuljum f'pazjenti bi progressjoni b'doži aktar baxxi ta' 400 mg u 600 mg kuljum ma jidherx li taffettwa l-profil tas-sigurtà ta' imatinib.

### Studji kliniċi b'GIST awżiljari

Fl-ambjent awżiljari, Glivec kien investigat fi studju tal-fażi III, multiċentriku, double-blind, fuq perjodu twil ta' żmien u kkontrollat bi placebo (Z9001) li kien jinvolvi 773 pazjent. L-etajiet ta' dawn il-pazjenti varjaw minn 18 sa 91 sena. Il-pazjenti li kienu nklużi kellhom dijanjosi istoloġika ta' GIST primarju li kien jesprimi l-proteina *Kit* permezz ta' immunokimika u d-daqs tat-tumur  $\geq 3$  ċm fl-akbar kejl, bi tnehhija għalkollox ta' GIST primarju b'operazzjoni fi żmien 14-70 jum qabel ir-registrazzjoni. Wara t-tnehhija b'operazzjoni ta' GIST primarju, il-pazjenti kienu randomised għal waħda minn żewġ fergħat: Glivec f'doża ta' 400 mg/jum jew placebo jaqbel miegħu għal sena.

Il-punt aħhari primarju tal-istudju kien li pazjenti jibqgħu hajjin mingħajr ma terġa' toħroġ il-marda (RFS), ddefinit bhala ż-żmien mid-data ta' randomisation sad-data ta' meta l-marda terġa' toħroġ jew mewt bi kwalunkwe kawża.

Glivec tawwal b'mod sinifikanti l-RFS, b'75% tal-pazjenti li ma reġax kellhom il-marda fit-38 xahar fil-grupp ta' Glivec vs. 20 xahar fil-grupp bi placebo (CIs 95%, [30 – ma tistax tittiehed stima]; [14 – ma tistax tittiehed stima], rispettivament); (proporzjon ta' periklu = 0.398 [0.259-0.610],  $p < 0.0001$ ). Wara sena l-RFS globali kien aħjar b'mod sinifikanti għal Glivec (97.7%) vs. placebo (82.3%), ( $p < 0.0001$ ). Ir-riskju li l-marda terġa' toħroġ għalhekk tnaqqas b'bejn wieħed u ieħor b'89% meta mqabbel ma' placebo (proporzjon ta' periklu = 0.113 [0.049-0.264]).

Ir-riskju li l-marda terġa' toħroġ f'pazjenti wara l-operazzjoni ta' GIST primarju tagħhom kien stmat b'mod retrospettiv fuq bażi tal-fatturi pronostki li ġejjin: daqs tat-tumur, indici mitotiċi, post fejn qiegħed it-tumur. Data dwar indici mitotiċi kienet disponibbli għal 556 mill-popolazzjoni ta' 713-il pazjent ta' intenzjoni li tikkura (ITT). Ir-riżultati tal-analizi tas-sottogrupp skond il-klassifikazzjonijiet tar-riskju tal-Istituti Nazzjonali tas-Saħħa ta' l-Istati Uniti (NIH) u tal-Istitut tal-Patoloġija tal-Forzi Armati (AFIP) tal-Istati Uniti huma murija f'Tabella 7. L-ebda benefiċċju ma kien osservat fil-gruppi ta' riskju baxx u fil-gruppi ta' riskju baxx hafna. L-ebda benefiċċju ta' sopravivenza globali ma kien osservat.

**Tabella 7 Sommarju tal-prova Z9001 tal-analizi ta' RFS permezz tal-klassifikazzjonijiet tar-riskju NIH u AFIP**

Kriterji tar-riskju	Livell ta' Riskju	% ta' pazjenti	Nru. ta' każijiet / Nru. ta' pazjenti Glivec vs placebo	Proporzjon globali ta' periklu (95%CI)*	Rati ta' RFS (%)	
					12-il xahar	24 xahar
					Glivec vs placebo	Glivec vs placebo
NIH	Baxx	29.5	0/86 vs. 2/90	N.E.	100 vs. 98.7	100 vs. 95.5
	Intermedju	25.7	4/75 vs. 6/78	0.59 (0.17; 2.10)	100 vs. 94.8	97.8 vs. 89.5
	Għoli	44.8	21/140 vs. 51/127	0.29 (0.18; 0.49)	94.8 vs. 64.0	80.7 vs. 46.6
AFIP	Baxx hafna	20.7	0/52 vs. 2/63	N.E.	100 vs. 98.1	100 vs. 93.0
	Baxx	25.0	2/70 vs. 0/69	N.E.	100 vs. 100	97.8 vs. 100
	Moderat	24.6	2/70 vs. 11/67	0.16 (0.03; 0.70)	97.9 vs. 90.8	97.9 vs. 73.3
	Għoli	29.7	16/84 vs. 39/81	0.27 (0.15; 0.48)	98.7 vs. 56.1	79.9 vs. 41.5

\* Perjodu shih fejn pazjenti ġew segwiti wara l-kura; NE – Ma jistax jiġi stmat

Studju ieħor multiċentriku, open label, f'fażi III (SSG XVIII/AIO) qabbel 400 mg/kuljum Glivec matul trattament ta' 12-il xahar kontra 36 xahar ta' trattament f'pazjenti wara resezzjoni kirurgika ta' GIST u wieħed minn dawn li ġejjin: dijametru tat-tumur > 5 ċm u l-ġhadd mitotiku > 5/50 *high power fields* (HPF); jew dijametru tat-tumur > 10 ċm u kwalunkwe ġhadd mitotiku jew tumor ta' kull daqs bl-ġhadd mitotiku > 10/50 HPF jew tumuri li nfaqqgħu fil-kavità peritonali. Kien hemm b'kollox 397 pazjent li taw il-kunsens u ġew randomizzati għall-istudju (199 pazjent fil-grupp ta' 12-il xahar u 198 pazjent fil-grupp tas-36 xahar), bl-età medja ta' 61 sena (firxa ta' bejn 22 u 84 sena). Iż-żmien medju sakemm ta' segwitu kien ta' 54 xahar (mid-data ta' randomizzazzjoni sad-data tat-twaqqif), b'total ta' 83 xahar bejn l-ewwel pazjent randomizzat u d-data tat-twaqqif.

Il-punt aħhari primarju tal-istudju kien ta' sopravivenza mingħajr rikorrenza (RFS), iddefinit bħala ż-żmien mid-data ta' randomizzazzjoni sad-data ta' rikorrenza jew mewt minhabba kwalunkwe kawża.

Sitta u tletin (36) xahar ta' kura bi Glivec tawlet b'mod sinifikanti l-RFS imqabbel mat-12-il xahar ta' trattament bi Glivec (bil-Proporzjon ta' Periklu Globali (HR) = 0.46 [0.32, 0.65],  $p < 0.0001$ ) (Tabella 8, Figura 1).

Barra minn hekk, sitta u tletin (36) xahar ta' trattament b'imatinib tawwal b'mod sinifikanti s-sopravivenza globali (OS, *overall survival*) mqabbel mat-12-il xahar ta' trattament b'imatinib (HR = 0.45 [0.22, 0.89],  $p = 0.0187$ ) (Tabella 8, Figura 2).

Tul itwal ta' trattament (> 36 xahar) jista' jittardja l-bidu ta' aktar rikorrenzi; madankollu l-impatt ta' din is-sejba fuq is-sopravivenza globali jibqa' mhux magħruf.

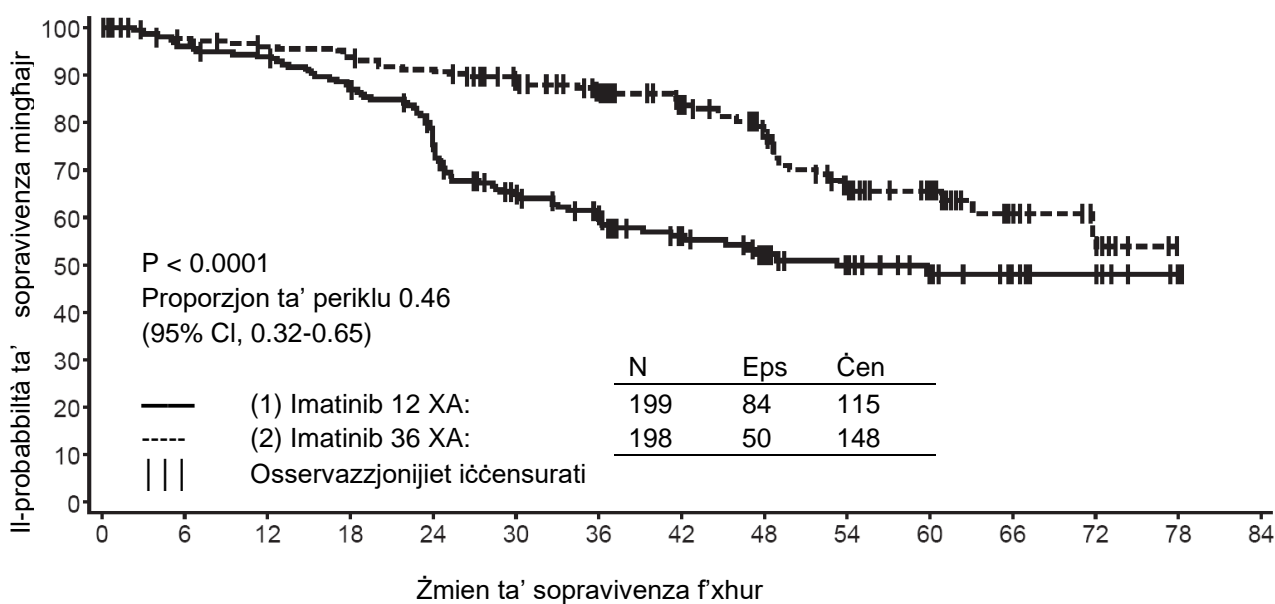
L-ġhadd totali ta' mwiet kien ta' 25 għall-grupp ta' 12-il xahar kura u ta' 12 għall-grupp ta' 36 xahar kura.

Trattament b'imatinib għal 36 xahar kien superjuri għat-trattament ta' 12-il xahar fl-analizi tal-ITT, jiġifieri inkluż il-popolazzjoni shiħa tal-istudju. F'analizi ppjanata ta' grupp sekondarju permezz tat-tip ta' mutazzjoni, l-HR għar-RFS għal 36 xahar ta' trattament għal pazjenti b'mutazzjonijiet ta' exon 11 kien 0.35 [95% CI: 0.22, 0.56]. Ma jistgħu jifasslu l-ebda konkluzjonijiet għal gruppi sekondarji ta' mutazzjoni li huma l-inqas komuni minhabba l-ġhadd zġhir ta' avvenimenti osservati.

**Tabella 8 Trattament ta' 12-il xahar u 36 xahar bi Glivec (Prova SSGXVIII/AIO)**

	<b>il-grupp ta' 12-il xahar kura %(CI)</b>	<b>il-grupp ta' 36 xahar kura %(CI)</b>
<b>RFS</b>		
12-il xahar	93.7 (89.2-96.4)	95.9 (91.9-97.9)
24 xahar	75.4 (68.6-81.0)	90.7 (85.6-94.0)
36 xahar	60.1 (52.5-66.9)	86.6 (80.8-90.8)
48 xahar	52.3 (44.0-59.8)	78.3 (70.8-84.1)
60 xahar	47.9 (39.0-56.3)	65.6 (56.1-73.4)
<b>Sopravivenza</b>		
36 xahar	94.0 (89.5-96.7)	96.3 (92.4-98.2)
48 xahar	87.9 (81.1-92.3)	95.6 (91.2-97.8)
60 xahar	81.7 (73.0-87.8)	92.0 (85.3-95.7)

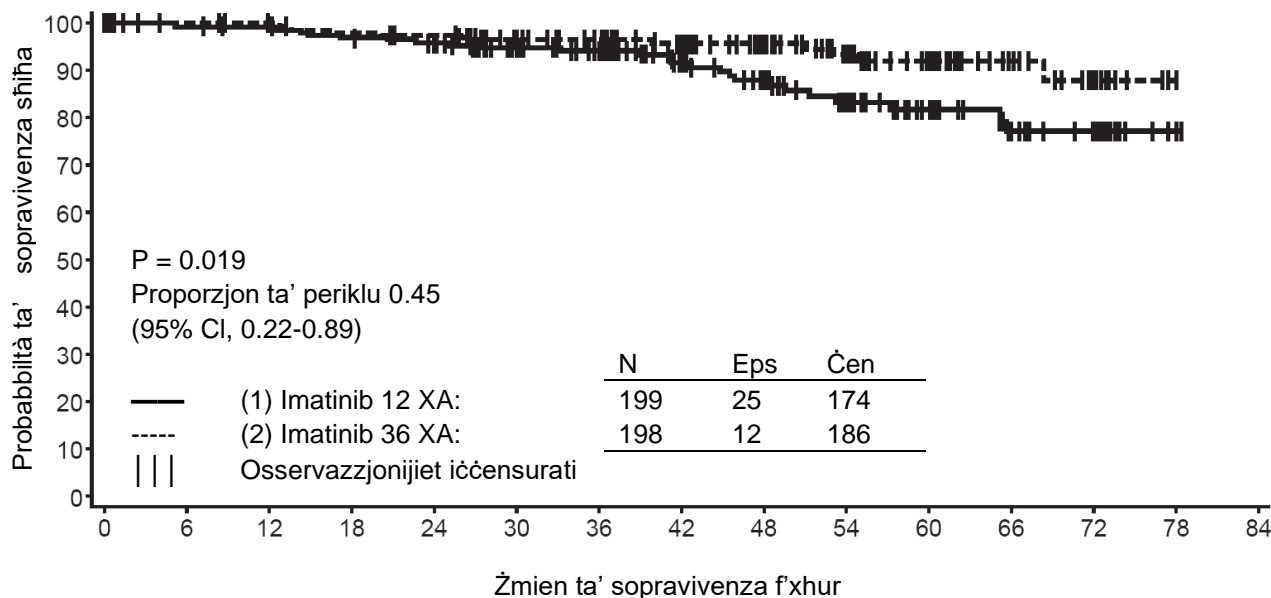
**Figura 1 L-istimi Kaplan-Meier għall-punt aħhari primarju ta' sopravivenza mingħajr rikorrenza (popolazzjoni ITT)**



F'riskju : Episodji

(1)	199:0	182:8	177:12	163:25	137:46	105:65	88:72	61:77	49:81	36:83	27:84	14:84	10:84	2:84	0:84
(2)	198:0	189:5	184:8	181:11	173:18	152:22	133:25	102:29	82:35	54:46	39:47	21:49	8:50	0:50	

**Figura 2 L-istimi Kaplan-Meier ghas-sopravivenza shiha (popolazzjoni ITT)**



F'riskju : Episodji

(1)	199:0	190:2	188:2	183:6	176:8	156:10	140:11	105:14	87:18	64:22	46:23	27:25	20:25	2:25	0:25
(2)	198:0	196:0	192:0	187:4	184:5	164:7	152:7	119:8	100:8	76:10	56:11	31:11	13:12	0:12	

M'hemmx provi kkontrollati fost pazjenti pedjatriċi b'c-Kit b'GIST pozzittiv. Kienu rrapportati 17-il pazjent b'GIST (b'Kit u mutazzjonijiet PDGFR jew mingħajrhom) f'7 pubblikazzjonijiet. L-età ta' dawn il-pazjenti kienet minn 8 snin sa 18-il sena u imatinib ingħata kemm f'kundizzjonijiet adjuvanti kif ukoll metastatiċi f'doži li jvarjaw minn 300 sa 800 mg kuljum. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti pedjatriċi kkurati għal GIST ma kellhomx data li tikkonferma c-kit jew mutazzjonijiet PDGFR li setgħu wasslu għal riżultati kliniċi mhawdin.

### Studji kliniċi f'DFSP

Prova klinika waħda ta' Fażi II, open label, f'hafna ċentri (studju B2225) kien imwettaq b'12-il pazjent b'DFSP kurata b'Glivec 800 mg kuljum. L-etajiet tal-pazjenti kienu bejn 23 u 75 sena; DFSP kien metastatiku, reġa hareġ fil-post wara li kien tneħħa b'operazzjoni, u kien meqjus li aħjar ma jergax issir operazzjoni oħra ta' tneħħija fil-hin tad-dhul fl-istudju. L-evidenza primarja ta' l-effikaċja kienet bażata fuq rati ta' rispons oġġettivi. Mit-12-il pazjent rekrutat, 9 wrew rispons, wiehed komplet u 8 parzjali. Wara, tlieta minn dawk li wrew rispons parzjali tneħħitilhom il-marda permezz ta'operazzjoni. It-terapija fi studju B2225 damet medja ta' 6.2 xhur, l-aktar li damet kienet 24.3 xhur. 6 pazjenti oħra b'DFSP kurati b'Glivec 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 kurati jew b'400 mg (4 każijiet) jew 800 mg (każ 1) Glivec kuljum. Hames (5) pazjenti wrew rispons, 3 komplet u 2 parzjali. Il-tul medjan tat-terapija tal-pubblikazzjoni kien ivarja bejn 4 ġimghat u aktar minn 20 xahar. It-translokazzjoni t(17:22)[(q22;q13)], jew il-prodott tal-gene tiegħu, instab fil-pazjenti kollha li wrew rispons għall-kura b'Glivec.

M'hemmx provi kkontrollati fost pazjenti pedjatriċi b'DFSP. Kienu rrapportati 5 pazjenti b'DFSP u b'assoċjazzjoni ma' riarranġamenti tal-gene 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/m<sup>2</sup> kuljum. Il-pazjenti kollha kellhom rispons parzjali u/jew shiħ.

## 5.2 Taghrif farmakokinetiku

### Il-farmakokinetiċi ta' Glivec

Il-farmakokinetiċi ta' Glivec 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-firxa mal-ġisem assoluta medja għal imatinib hija ta' 98%. Il-varjabilità minn pazjent għall-iehor tal-livelli ta' l-AUC ta' imatinib fil-plażma wara li tkun inghatat doża mill-ħalq, kienet kbira. Meta ingħata fl-istess ħin ma' ikla li kien fiha ħafna xaħam, ir-rata li biha imatinib ġie assorbit tnaqqset b'ammont minimu (tnaqqis bi 11% fis- $C_{max}$  u titwil tat- $t_{max}$  b' 1.5 sigħat), bi tnaqqis żgħir fl-AUC (7.4%) meta mqabbla ma' dawk ta' pazjenti sajmin. L-effett ta' operazzjonijiet gastro-intestinali li jkunu saru fl-imghoddi fuq l-assorbiment tal-mediċina ma' ġewx 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 ma' l-albumina u ma' alpha acid glycoprotein, bi ftit li xejn irbit mal-lipoprotein.

### Bijotrasformazzjoni

Il-metabolu ewlieni fiċ-ċirkolazzjoni li jirriżulta mill-metaboliżmu ta' imatinib fil-bniedem huwa d-derivat ta' N-demethylated piperazine, li *in vitro* għandu saħħa daqs is-sustanza originali. L-AUC tal-plażma għal dan il-metabolu kienet biss 16% ta' l-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 ħin (acetaminophen, aciclovir, allopurinol, amphotericin, cytarabine, erythromycin, fluconazole, hydroxyurea, norfloxacin, penicillin V), kienu biss erythromycin ( $IC_{50}$  50  $\mu$ M) u fluconazole ( $IC_{50}$  118  $\mu$ M) li inibixxew il-metaboliżmu ta' imatinib b'mod li seta' kellu xi relevanza klinika.

Ir-riżultati *in vitro* wrew li imatinib jinibixxi b'mod kompetittiv lis-sustanzi markaturi li fuqhom jaħdmu l-enzimi CYP2C9, CYP2D6 u CYP3A4/5. Il-valuri  $K_i$  fil-mikrosomi tal-fwied tal-bniedem kienu 27, 7.5 u 7.9  $\mu$ mol/l, rispettivament. L-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' imatinib fil-pazjenti jvarjaw minn 2-4  $\mu$ mol/l, u għaldaqstant huwa possibbli li jinibixxi l-metaboliżmu permezz ta' CYP2D6 u/ jew CYP3A4/5 ta' mediċini li jingħataw fl-istess ħin miegħu. Imatinib ma' fixkilx il-biotrasformazzjoni ta' 5-fluorouracil, iżda inibixxa l-metaboliżmu ta' paclitaxel billi inibixxa b'mod kompetittiv lill-CYP2C8 ( $K_i=34.7$   $\mu$ M). Dan il-valur ta'  $K_i$  huwa bill-wisq ogħla 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-ħalq ta' imatinib immarkat bil- $^{14}C$ , bejn wieħed 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 tneħħew bhala sustanzi li jirriżultaw mill-metaboliżmu.



### Farmakokinetiċi tal-plażma

Wara li l-medicina ngħatat mill-ħalq 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 linjari ma' żieda fid-doża, u ż-żieda fl-AUC medja hija wkoll proporzjonali għad-doża f' doži ta' bejn 25-1,000 mg ta' imatinib mill-ħalq. 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 fiss meta d-doża ingħatat darba kuljum.

### Farmakokinetiċi f' pazjenti b'GIST

F' pazjenti b'GIST l-esponiment fi stat fiss, kien 1.5-il darbiet oghla minn dak li ġie osservat f' pazjenti b' CML li kienu fuq l-istess dożaġġ (400 mg kuljum). Skond analiżi farmakokinetika preliminari tal-popolazzjoni f' pazjenti b'GIST, jidher li kien hemm tlett varjanti (albumina, WBC, u bilirubin) li kellhom relazzjoni mal-farmakokinetiċi ta' imatinib li kienet statistikament sinifikanti. Tnaqqis fil-livell ta' albumina rriżulta fi tnaqqis fil-clearance (CL/f); u livelli oghla ta' WBC wasslu għal tnaqqis ta' CL/f. Madankollu, dawn l-assoċjazzjonijiet mhumiex qawwija biżżejjed biex ikun meħtieġ tibdil fid-doża. F'din il-popolazzjoni ta' pazjenti, il-preżenza ta' metastasi fil-fwied potenzjalment tista' twassal għal insuffiċjenza tal-fwied u tnaqqis fil-metabolizmu.

### Farmakokinetiċi tal-popolazzjoni

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

### Farmakokinetiċi fit-tfal

Bħal fl-adulti, imatinib kien assorbit malajr wara li ngħata mill-ħalq lill-pazjenti pedjatriċi fi studju ta' fażi I u ta' fażi II. Doži ta' 260 u 340 mg/m<sup>2</sup>/jum kisbu l-istess esponiment, rispettivament, bħalma jkun hemm fl-adulti b' doži ta' 400 mg u 600 mg. Meta ġew imqabbla l-AUC<sub>(0-24)</sub> fit-8 jum u fl-1 jum fl-livell ta' doża ta' 340 mg/m<sup>2</sup>/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 ematologiċi (CML, PH+ALL, jew disturbi ematologiċi oħrajn ittrattati b' imatinib), it-tneħħija ta' imatinib tiżdied skont l-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA). Wara korrezzjoni tal-effett tal-BSA, demografici oħrajn bħall-età, il-piż u l-indiċi tal-massa tal-ġisem ma kellhomx effetti sinifikanti klinikament fuq l-espożizzjoni ta' imatinib. L-analiżi kkonfermat li l-espożizzjonijiet ta' imatinib f' pazjenti pedjatriċi mogħtija 260 mg/m<sup>2</sup> darba kuljum (mhux aktar minn 400 mg darba kuljum) jew 340 mg/m<sup>2</sup> darba kuljum (mhux aktar minn 600 mg darba kuljum) kienu l-istess bħal dawk f' pazjenti adulti li ngħataw 400 mg jew 600 mg imatinib darba kuljum.

### Indeboliment fil-funzjoni ta' l-organi

Imatinib u s-sustanzi li jirriżultaw mill-metabolizmu tiegħu ma jitneħħewx mill-kliwi f' xi ammonti li huma sinifikanti. Pazjenti li jsofru minn indeboliment tal-kliwi ħafif u moderat jidher li jkollhom esponiment akbar milli f' pazjenti b' funzjoni normali tal-kliwi. Iż-żieda tkun bejn 1.5-il darba għal darbtejn akbar, li tikkorrispondi għal żieda 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 dawk b' funzjoni tal-kliwi normali, peress li l-eliminazzjoni renali tirrappresenta mezz ta' eliminazzjoni minuri għal imatinib (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Għalkemm ir-riżultati ta' l-analiżi farmakokinetika wriet li hemm varjazzjoni konsiderevoli bejn is-sugġetti, il-medja ta' l-esponiment għal imatinib ma żdiedetx fil-pazjenti li kellhom gradi varji ta' funzjonijiet hżiena tal-fwied meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni tal-fwied normali (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 4.8).

### 5.3 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 ematoloġiku, 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 ziediet żgħar għal moderati fil-livelli tat-transaminases u kien hemm xi tnaqqis żgħir fil-livelli tal-kolesterol, tat-triglycerides, proteini totali, u ta' l-albumina fiż-żewġ speċi. Ma kienx hemm tibdil isto-patoloġiku fil-fwied tal-far. Fi klieb li kienu kurati għal ġimġhatejn kien hemm effett tossiku qawwi fuq il-fwied, b'żieda fil-livelli ta' l-enzimi tal-fwied, nekrozi taċ-ċelluli tal-fwied, nekrozi tat-tubu tal-bajl, u iperplażja tat-tubu tal-bajl.

F'xadini li kienu ħadu l-kura għal ġimġhatejn kien hemm effett tossiku fuq il-kliwi, b'mineralizzazzjoni fokali u twessigh tat-tubi ż-żgħar tal-kliwi u nefrozi tubulari. Kien hemm ziediet fil-livelli tan-nitroġenu ta' l-ureja fid-dem u tal-kreatinina f'ħafna minn dawn l-animali. Fil-firien, kien hemm iperplażja ta' l-epitelju transizzjonali fil-papilla renali u fil-bużżieqa ta' l-awrina meta ntużaw doži ta'  $\geq 6$  mg/kg fl-istudju li sar fuq 13-il ġimġha, mingħajr ma kien hemm xi tibdil fil-parametri tas-serum jew ta' l-awrina. Kien hemm rata oġhla ta' infezzjonijiet opportunistiċi meta imatinib ingħata fit-tul.

Fi studju li sar fuq ix-xadini, fuq 39-il ġimġha, ma ġiex stabbilit in-NOAEL (livell fejn ma jkunux osservati effetti avversi), bl-aktar doża baxxa ta' 15 mg/kg, li tigi bejn wiehed u iehor terz ta' l-oġhla 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-animali, minnflok ikomplu jihżienu.

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-far. F'analiżi *in vitro* għal klastoġenicità (aberrazzjoni tal-kromosomi), li saret fuq ċelluli mammiferi (l-ovarju tal-ħamster Ċiniż) irriżulta li imatinib kellu effett tossiku fuq il-ġeni fil-presenza ta' attivazzjoni metabolika. Żewġ sustanzi li huma intermedjarji fil-proċess tal-manifattura, u li jinstabu wkoll fil-prodott finali, jirriżulta li jwasslu għal tibdil ġenetiku, skond l-assayi Ames. Fl-assay fuq il-limfoma fil-ġurdien, wiehed minn dawn l-intermedjarji kien posittiv 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 ta' l-epididimu u anke tnaqqis fil-perċentwal ta' sperma b'mobilità tajba, meta ntużat doża ta' 60 mg/kg, li hi bejn wiehed u iehor ekwivalenti għall-oġhla doża klinika possibbli ta' 800 mg/jum, jekk wiehed iqis l-erja tas-superfiċje tal-ġisem. Dan ma rriżultax meta d-doži li ntużaw kienu ta'  $\leq 20$  mg/kg. Kien hemm ukoll xi tnaqqis żgħir sa moderat fil-produzzjoni ta' l-isperma, fil-kelb, b'doži mill-ħalq ta'  $\geq 30$  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 ħarġu 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  $\leq 20$  mg/kg.

Fi studju fuq l-effett li trament mill-ħalq jista' jkollu fuq l-iżvilupp kemm qabel kif ukoll wara t-twelid fil-far, kien hemm tisfija ħamra mill-vaġina 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 oġhla. B'doża ta' l-istess livell, il-piżijiet medji tal-wild F<sub>1</sub>, 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 F<sub>1</sub> ma kienetx affettwata, filwaqt li n-numru ta' feti li naqsu mill-piż żdied u numru iżgħar ta' feti baqgħu ħajjin b'doża ta' 45 mg/kg/jum. Il-livell li fih ma kienx hemm effett kemm fl-ommijiet kif ukoll fil-ġenerazzjoni F<sub>1</sub> kien ta' 15 mg/kg/jum (kwart ta' l-oġhla doża possibbli fil-bniedem, li hija 800 mg).

Imatinib kellu effett teratoġeniku fil-far, meta nġhata fiż-żmien l-organoġenesi f'doži ta'  $\geq 100$  mg/kg, li jiġu bejn wieħed u ieħor ekwivalenti għall-oġhla doża klinika ta' 800 mg/jum, jekk wieħed jikkunsidra l-erja tas-superfiċje tal-ġisem. L-effetti teratoġeniċi kienu jinkludu *exencephaly* jew *encephalocele*, u assenza/daqs iżgħar ta' l-għadam tal-ġbin u assenza ta' l-għadam parjetali. Dawn l-effetti ma dehrux b'doži ta'  $\leq 30$  mg/kg.

Ma kien identifikat l-ebda organu mmirat ġdid fl-istudju dwar l-effett tossiku fuq l-iżvilupp f'firien ta' età żgħira (jum 10 sa 70 wara t-twelid) meta mqabbel ma' organi mmirati magħrufa f'firien adulti. Fl-istudju dwar l-effett tossiku fil-minorenni, effetti fuq it-tkabbir, dewmien fil-ftuħ vaġinali u s-separazzjoni tal-prepuzju kienu osservati f'madwar 0.3 sa darbtejn l-esponiment pedjatriku medju fl-oġhla doża rakkomandata ta' 340 mg/m<sup>2</sup>. Barra minn hekk, mortalità kienet osservata f'animali minorenni (madwar il-faži tal-ftim) f'madwar darbtejn l-esponiment pedjatriku medju fl-oġhla doża rakkomandata ta' 340 mg/m<sup>2</sup>.

Fi studju dwar l-effett kanċeroġenu fil-far li dam sentejn, meta imatinib inġhata b'15, 30 u 60 mg/kg/jum wassal għal tnaqqis statistikament sinifikanti fit-tul tal-ħajja tal-firien maskili b'60 mg/kg/jum u fil-firien femminili b'  $\geq 30$  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 ta' l-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 deħru mat-30 mg/kg/jum 'l quddiem, li jiġi madwar 0.5 jew 0.3-il darba ta' l-esponiment ta' kuljum fil-bniedem (bażat fuq l-AUC) b'400 mg/jum jew 800 mg/jum, rispettivament, u 0.4-il darba l-esponiment fit-tfal (bażat fuq l-AUC) b'340 mg/m<sup>2</sup>/jum. Il-livell fejn ma jkunx osservat effett (NOEL) kien 15 mg/kg/jum. L-adenoma/karċinoma tal-kliewi, il-bużżieqa ta' l-awrina u papilloma ta' l-uretra, l-adenokarċinomi ta' l-imsaren, l-adenomi tal-glandoli paratajrojd, it-tumuri benini u malinni tal-mudullun tal-glandoli adrenali u tal-papillomi/karċinomi ta' l-istonku mingħajr il-glandoli deħru b'60 mg/kg/jum, li jiġu madwar 1.7-il darba jew darba 1 l-esponiment ta' kuljum fil-bniedem (bażat fuq l-AUC) b'400 mg/jum jew 800 mg/jum, rispettivament, u 1.2-il darba l-esponiment ta' kuljum fit-tfal (bażat fuq l-AUC) b'340 mg/m<sup>2</sup>/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-far għall-bnedmin għadhom ma ġewx iċċarati.

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

Is-sustanza attiva imatinib turi riskju ambjentali għall-organizmi sedimentali.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Il-qalba tal-pillola:

Cellulose microcrystalline

Crospovidone

Hypromellose

Magnesium stearate

Silica, colloidal anhydrous

Il-kisja tal-pillola:

Iron oxide, red (E172)

Iron oxide, yellow (E172)

Macrogol

Talc

Hypromellose

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

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

3 snin

### **6.4 Prekwazjonijiet speċjali għall-ħażna**

Glivec 100 mg pilloli miksija b'rita

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

Glivec 400 mg pilloli miksija b'rita

Aħżen f'temperatura taħt 25°C.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

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

Glivec 100 mg pilloli miksija b'rita

Folji ta' l-alu/PVC

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

Folji ta' l-alu/PVDC

Pakketti li fihom 60, 120 jew 180 pilloli miksija b'rita.

Glivec 400 mg pilloli miksija b'rita

Folji ta' l-alu/PVDC

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

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

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

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**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
L-Irlanda

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

Glivec 100 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/01/198/007  
EU/1/01/198/008  
EU/1/01/198/011  
EU/1/01/198/012  
EU/1/01/198/014  
EU/1/01/198/015  
EU/1/01/198/016

Glivec 400 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/01/198/009  
EU/1/01/198/010  
EU/1/01/198/013

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 07 Novembru 2001  
Data tal-aħħar tiġdid: 07 Novembru 2006

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

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

## **ANNEX II**

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

## **A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

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

### *Kapsuli ibsin*

Sandoz S.R.L.  
Str. Livezeni nr. 7A  
540472, Targu Mures  
Ir-Rumanija

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Norimberga  
Il-Ġermanja

### *Pilloli miksija b'rita*

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovskova Ulica 57  
Ljubljana, 1000  
Slovenja

Lek d.d, PE PROIZVODNJA LENDA VA  
Trimlini 2D  
Lendava, 9220  
Slovenja

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Norimberga  
Il-Ġermanja

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

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIZIT OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiziti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali li huma mnizzla 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 EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fiq-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-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 minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).



**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

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

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Glivec 100 mg kapsuli ibsin  
imatinib

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

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

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

24 kapsula iebsa  
48 kapsula iebsa  
96 kapsula iebsa  
120 kapsula iebsa  
180 kapsula iebsa

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

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

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

Uża biss kif jghidlek it-tabib.

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

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

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C. Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

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

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

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
L-Irlanda

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

EU/1/01/198/002	24 kapsuli
EU/1/01/198/003	48 kapsuli
EU/1/01/198/004	96 kapsuli
EU/1/01/198/005	120 kapsuli
EU/1/01/198/006	180 kapsuli

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

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

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Glivec 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  
FOLJI**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Glivec 100 mg kapsuli  
imatinib

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

Novartis Europharm Limited

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

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

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Glivec 100 mg pilloli miksija b'rita  
imatinib

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

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

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

20 pilloli miksija b'rita  
60 pilloli miksija b'rita  
120 pilloli miksija b'rita  
180 pilloli miksija b'rita

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

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

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

Uża biss kif jghidlek it-tabib.

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

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

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C. Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

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

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

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
L-Irlanda

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

EU/1/01/198/007	20 pilloli (Folji ta' l-alu/PVC)
EU/1/01/198/008	60 pilloli (Folji ta' l-alu/PVC)
EU/1/01/198/011	120 pilloli (Folji ta' l-alu/PVC)
EU/1/01/198/012	180 pilloli (Folji ta' l-alu/PVC)
EU/1/01/198/014	60 pilloli (Folji ta' l-alu/PVDC)
EU/1/01/198/015	120 pilloli (Folji ta' l-alu/PVDC)
EU/1/01/198/016	180 pilloli (Folji ta' l-alu/PVDC)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

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

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Glivec 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**  
**FOLJI**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Glivec 100 mg pilloli  
imatinib

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

Novartis Europharm Limited

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**



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

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Glivec 400 mg pilloli miksija b'rita  
imatinib

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

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

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

10 pilloli miksija b'rita  
30 pilloli miksija b'rita  
90 pilloli miksija b'rita

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

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

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

Uża biss kif jghidlek it-tabib.

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

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

Ahżen f'temperatura taħt 25°C. Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

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

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

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
L-Irlanda

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

EU/1/01/198/009	10 pilloli
EU/1/01/198/010	30 pilloli
EU/1/01/198/013	90 pilloli

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

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

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Glivec 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**  
**FOLJI**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Glivec 400 mg pilloli  
imatinib

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

Novartis Europharm Limited

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

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

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Glivec 100 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 lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-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 Glivec u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Glivec
3. Kif għandek tiehu Glivec
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Glivec
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Glivec u għalxiex jintuża

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

#### Glivec huwa kura għall-adulti u tfal għall-:

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

#### Glivec huwa wkoll kura f'adulti għall-:

- **Mard majelodisplastiku/majeloproliferattiv (MDS/MPD).** Dawn huma grupp ta' mard tad-demmm li bihom iċ-ċelluli tad-demmm jibdedw jtkatru mingħajr kontroll. Glivec jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli f'xi sottotipi ta' dawn il-mard.
  - **Sindrome iperezinofilika (HES) u/jew Lewkimja eżinofilika kronika (CEL).** Dawn huma mard tad-demmm li bihom ftit miċ-ċelluli bojod tad-demmm (li jissejhu eżinofils) jibdedw jtkatru mingħajr kontroll. Glivec jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli f'xi sottotipi ta' dawn il-mard.
  - **Tumur fl-istroma gastro-intestinali (GIST).** GIST huwa kanċer ta' l-istonku u ta' l-imsaren. Dan jiġi minn tkattir bla kontroll taċ-ċelluliji tat-tessuti li jagħtu support lil dawn l-organi.
  - **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** DFSP huwa kanċer tat-tessut ta' taħt il-ġilda li fih xi ċelluli jibdedw jtkatru mingħajr kontroll. Glivec 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 jaħdem Glivec jew għala din il-mediċina giet ordnata lilek, staqsi lit-tabib tiegħek.

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

Glivec jista' jiġi ordnat lilek biss minn tabib li għandu esperjenza fil-mediċini għall-kura ta' tipi ta' kanċer tad-demm jew tumuri solidi.

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

### Tihux Glivec

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

Jekk dan japplika għalik, **għid lit-tabib tiegħek mingħajr ma tiehu Glivec**

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 Glivec:

- jekk tbatu jew kont xi darba tbatu minn problemi fil-fwied, fil-kliewi jew fil-qalb.
- jekk qed tiehu l-mediċina b'levothyroxine minhabba li tnehhietlek it-tajrojd.
- jekk qatt kellek jew jekk issa jista' jkun li għandek l-infezzjoni tal-epatite B. Dan minhabba li Glivec 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 ikollok tbengil, fsada, deni, gheja u konfużjoni meta tiehu Glivec, ikkuntattja lit-tabib tiegħek. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' ħsara fil-kanali tad-demm magħrufa bħala mikroangjopatija trombotika (TMA - *thrombotic microangiopathy*).

Jekk xi punti minn dawn jgħoddu għalik, **għid lit-tabib qabel tiehu Glivec.**

Inti tista' ssir sensitiv għax-xemx waqt li qed tiehu Glivec. Importanti li tgħatti dawk il-partijiet ta' ġismek li huma esposti għax-xemx u tuża krema għal kontra x-xemx b'fattur għoli ta' protezzjoni mix-xemx (SPF). Dawn it-twissijiet jgħoddu wkoll għat-tfal.

**Waqt il-kura bi Glivec, għid lit-tabib tiegħek minnufih** jekk iżżid malajr ħafna fil-piż. Glivec jista' jikkawża ż-żamma ta' fluwidi fil-ġisem tiegħek (żamma severa ta' fluwidi).

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

### Tfal u adolexxenti

Glivec huwa wkoll kura għal tfal b'CML. M'hemmx esperjenza fi tfal taht is-sentejn li jsofru b'CML. Hemm esperjenza limitata fi tfal li jsofru minn Ph-positiva ALL u esperjenza limitata ħafna fi tfal b'MDS/MPD, DFSP, GIST u HES/CEL.

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

### Mediċini oħra u Glivec

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta (bħal paracetamol) u inklużi mediċini derivati minn ħxejjex (bħal *St John's Wort*). Xi mediċini jistgħu jtellfu l-effett ta' Glivec meta jittiehdu flimkien. Jistgħu iżidu jew inaqqsu l-effett ta' Glivec u jwasslu jew għal żieda fl-effetti sekondarji jew jagħmlu Glivec inqas effettiv. Glivec jista' jagħmel l-istess lill-mediċini oħra.

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

### **Tqala, tredidh 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 tieħu din il-mediċina.
- Glivec mhuwiex irrakkomandat għal waqt it-tqala sakemm ma jkunx hemm bżonn ċar minhabba li jista' jagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek. It-tabib tiegħek ser jiddiskuti r-riskji possibbli bl-użu ta' Glivec waqt it-tqala.
- Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir sabiex jużaw miżuri ta' kontraċezzjoni effettivi meta jkunu qed jirċievu l-kura u għal 15-il ġurnata wara li jintemm it-trattament.
- M'għandekx tredda' meta tkun qed tieħu Glivec u għal 15-il ġurnata wara li jintemm it-trattament, minhabba li jista' jagħmel il-ħsara lit-tarbija tiegħek.
- Pazjenti mhassba dwar il-fertilità meta qed jingħataw kura bi Glivec 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 tieħu din il-mediċina. Jekk jigrigi dan, issuqx jew tuża xi għodod jew magni sakemm thossok ahjar mill-ġdid.

## **3. Kif għandek tieħu Glivec**

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

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

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

### **Kemm għandek tieħu Glivec**

#### **Użu fl-adulti**

It-tabib għandu jgħidlek eżatt in-numru ta' kapsuli ta' Glivec li għandek tieħu.

- **Jekk qed tieħu kura għal CML:**  
Skond il-kundizzjoni tiegħek, id-doża li normalment tibda biha hija ta' jew 400 mg jew ta' 600 mg:
  - **400 mg** li tittiehed bħala 4 kapsuli **darba** kuljum
  - **600 mg** li tittiehed bħala 6 kapsuli **darba** kuljum
- **Jekk qed tirċievi kura għal GIST:**  
Id-doża tal-bidu hija 400 mg, li tittiehed bħala 4 kapsuli **darba** kuljum.

Għal CML u GIST, it-tabib jista' jzidlek jew inaqqaslek id-doża skond kif tirrispondi għall-kura. Jekk id-doża ta' kuljum tkun 800 mg, (8 kapsuli), għandek tieħu 4 kapsuli filgħodu u 4 kapsuli filgħaxija.

- **Jekk qed tirċievi kura għal Ph-posittiva ALL:**  
Id-doża tal-bidu hija 600 mg li għandha tittiehed bħala 6 kapsuli **darba** kuljum.
- **Jekk qed tirċievi kura għal MDS/MPD:**  
Id-doża tal-bidu hija ta' 400 mg li għandha tittiehed bħala 4 kapsuli **darba** kuljum.

- **Jekk qed tirċievi kura għal HES/CEL:**  
Id-doża tal-bidu hija 100 mg li għandha tittiehed bħala kapsulq **darba** kuljum. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jżid id-doża għal 400 mg, li għandha tittiehed bħala 4 kapsuli **darba** kuljum, skond kif ikun ir-rispons tiegħek għall-kura.
- **Jekk qed tirċievi kura għal DFSP:**  
Id-doża hija 800 mg kuljum (8 kapsuli), li għandha tittiehed bħala 4 kapsuli filgħodu u 4 kapsuli filgħaxija.

#### **Użu fit-tfal u fl-adolexxenti**

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

#### **Meta u kif għandek tiehu Glivec**

- **Hu Glivec ma' l-ikel.** Dan jgħinek tiprotegi ruħek minn problemi fl-istonku meta tiehu Glivec.
- **Ibla' l-kapsula sħiħa 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 bla gass jew mal-meraq tat-tuffieħ.
- Jekk inti mara tqila jew tista' toħroġ tqila u qed tipprova tiftaħ il-kapsuli, għandek toqgħod attenta biex tevita kuntatt mal-ġilda jew ma' l-għajnejn u li tiġbdu ġol-pulmun man-nifs. Għandek taħsel idejk mill-ewwel wara li tiftaħ il-kapsuli.

#### **Kemm iddum tiehu Glivec**

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

#### **Jekk tiehu Glivec aktar milli suppost**

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

#### **Jekk tinsa tiehu Glivec**

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

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



#### 4. Effetti sekundarji possibbli

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

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

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

- Żieda tal-piż f'daqqa. Il-kura b'Glivec tista' tikkawża lill-gismek iżomm l-ilma (żamma severa ta' fluwidi).
- Sinjali ta' infezzjoni bħal deni, tkexxix ta' bard qawwi, uġiġħ fil-griżmejn jew ulċeri fil-ħalq. Glivec jista' jnaqqaslek in-numru ta' ċelluli tad-demmm bojod għalhekk int jista' jaqbddek infezzjonijiet iktar faċilment.
- Jekk ikollok fsada mhux mistennija jew titbenġel (mingħajr ma tkun wegġajt lilek innifsek qabel).

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

- Uġiġħ f'sidrek, qalb tħabbat b'mod mhux regolari (sinjali ta' disturbi fil-qalb).
- Sogħla, diffikultà fit-tehid tan-nifs jew twegġa biex tieħu n-nifs (sinjali ta' disturbi fil-pulmun).
- Thoss rasek ħafifa, sturdut jew tintilef minn sensik (sinjali ta' pressjoni tad-demmm baxxa).
- Thossok ma tiflaħx (nawsja), b'nuqqas ta' aptit, l-awrina tkun skura, il-ġilda jew għajnejk jifsaru (sinjal ta' disturbi fil-fwied).
- Raxx, ġilda ħamra bin-nuffati fuq ix-xofftejn, għajnejn, il-ġilda jew il-ħalq, ġilda titqaxxar, deni, dbabar ħomor jew vjola mgħollija fil-ġilda, ħakk, sensazzjoni ta' ħruq, joħorġu l-ponot (sinjali ta' disturbi fil-ġilda).
- Uġiġħ 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-għatx (sinjal ta' disturbi fil-kliewi).
- Thossok ma tiflaħx (nawsja) bid-dijarea u bir-rimettar, uġiġħ fl-addome jew deni (sinjali ta' disturbi fl-imsaren).
- Uġiġħ ta' ras qawwi, dgħufija jew paralizi tar-riglejn u d-dirġajn jew il-wiċċ, tbat biex titkellem, telf mis-sensi f'salt wiehed (sinjali ta' disturbi tas-sistema nervuza bħalma huma fsada jew nefha fl-għadam tar-ras/fil-moħħ).
- Ġilda pallida, thoss l-għeja u qtugh ta' nifs u jkollok awrina skura (sinjali ta' livelli baxxi ta' ċelluli ħomor tad-demmm).
- Uġiġħ f'għajnejk, jew il-vista tiegħek tmur lura, fsada fl-għajnejn.
- Uġiġħ fl-għadam jew il-ġogi (sinjali ta' osteonekrosi).
- Nfafet fuq il-ġilda jew il-membrani mukuži (sinjali ta' pemfigu).
- Swaba ta' saqajk u ta' jdejk imnemnim jew keshin (sinjali tas-sindrome ta' Raynaud).
- Infjammazzjoni f'daqqa tal-ġilda u ħmura (sinjali ta' infezzjoni fil-ġilda msejħa 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.
- Uġiġħ fl-istonku u jhossok ma tiflaħx (nawsja).
- Spażmi fil-muskoli bid-deni, awrina ħamra fil-kannella, uġiġħ jew dgħufija fil-muskoli tiegħek (sinjali ta' disturb fil-muskoli).
- Uġiġħ pelviku xi kultant flimkien ma' nawżea u rimettar bi fsada vaġinali mhux mistennija, sensazzjoni ta' sturdament jew ħass ħażin minħabba tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm (sinjali ta' disturb fl-ovarji jew fil-ġuf tiegħek).

- Nawsja, qtugħ ta' nifs, taħbit tal-qalb irregolari, awrina mċajpra, gheja u/jew skumdità fil-ġogi b'rabta ma' riżultati tal-laboratorju mhux normali (eż. potassju għoli, aċidu uriku u livelli ta' kalċju u livelli baxxi ta' fosfru fid-demmm).
- Emboli fil-vini ż-żgħar (mikroangjopatija trombotika).

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

- Taħlita ta' raxx qawwi mifruż, tħossok ma tiflaħx, deni, livell għoli ta' ċerti ċelluli bojod tad-demmm jew ġilda jew għajnejn sofor (sinjali ta' suffejra) bi qtugħ ta' nifs, uġiġh/skumdità fis-sider, tnaqqis sever ta' awrina u tħossok bil-għatx eċċ. (sinjali ta' reazzjoni allergika relatata mal-kura).
- Insuffiċjenza kronika tal-kliewi.
- Rikorrenza (riattivazzjoni) tal-infezzjoni tal-epatite B meta kellek l-epatite B fil-passat (infezzjoni fil-fwied).

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

**Effetti sekondarji ohra jistgħu jinkludu:**

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

- Uġiġh ta' ras jew iħossok għajjen/a.
- Tqalligh (nawsja), iħossok ma tiflaħx (rimettar), dijarrea jew indigistjoni.
- Raxx.
- Bughawwieġ, uġiġh fil-muskoli, fil-ġogi jew fl-għadam, waqt li qed tieħu t-trattament b'Glivec jew wara li tkun waqaft tieħu Glivec.
- Nefha fl-għajnejn jew fl-għekiesi.
- Żieda fil-piż.

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

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa pazjent wiehed minn kull 10):

- Anoressija, nuqqas fil-piż jew tibdil fis-sens tat-togħma.
- Tħossok sturdut jew mingħajr saħħa.
- Diffikultà biex torqod (insomnja).
- Żieda fid-dmugħ bil-ħakk, ħmura u nefha (konguntivite), għajnejn idemmghu jew viżjoni mċajpra.
- Tinfaraġ.
- Uġiġh 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.
- Uġiġh u nefha fil-ġogi.
- Ħalq xott, ġilda xotta jew l-għajn tinħass xotta.
- Żieda jew tnaqqis fis-sensittività tal-ġilda.
- Fwawar tas-sħana, dehxieta jew ħruq ta' għaraq matul il-lejl.

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

**Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa pazjent wiehed minn kull 100):

- Boċoċ homor li jweġġgħu fil-ġilda, uġiġh fil-ġilda, ħmuriġa fil-ġilda (infjammazzjoni tat-tessut xahmi taħt il-ġilda).
- Sogħla, mniefher inixxi jew miżdud, sensazzjoni ta' toqol jew uġiġh meta tagħfas il-parti 'l fuq mill-ġhajnejn jew mal-ġnub tal-immiefher, kongestjoni tal-immiefher, tagħtas, uġiġh fil-grizmejn, b'uġiġh ta' ras jew mingħajr (sinjali ta' infezzjoni fil-passaġġ ta' fuq tan-nifs).
- Uġiġh ta' ras qawwi bħal uġiġh pulsanti jew sensazzjoni pulsanti, normalment fuq naħa waħda tar-ras akkumpanjat minn nawsjja, rimettar u sensittività għad-dawl jew hsejjes (sinjali ta' emigranja).
- Sintomi jixbħu l-influenza.
- Uġiġh jew sensazzjoni ta' ħruq meta tgħaddi l-awrina, žieda fit-temperatura tal-ġisem, uġiġh fiż-żaqq jew il-parti pelvika, awrina tagħti fl-aħmar jew kannella jew imdardra (sinjali ta' infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina).
- Uġiġh u nefħa fil-ġogi (sinjali ta' artralġja).
- Sensazzjoni kostanti ta' dieqa u telf ta' interess, li jwaqqfuk milli tkompli bl-attivitajiet normali tiegħek (sinjali ta' depressjoni).
- Thoss apprensjoni u tinkwieta flimkien ma' sinjali fiżiċi bħal qalb tħabbat tgħaġġel, tegħreq, roġħda, ħalq xott (sinjali ta' ansjetà).
- Ngħas/sturdament/irqad eċċessiv.
- Movimenti ta' treghid (roġħda).
- Indeboliment tal-memorja.
- Impuls irrezistibbli li eċċaqlaq riġlejk (sindromu ta' rrekwitezza fir-riġlejn).
- Tisma' hsejjes (eż. tisfir, žanžin) fil-widnejn li m'għandhomx sors estern (žanžin tal-widnejn).
- Pressjoni tad-demem għolja (ipertensjoni).
- Tifwieq.
- Infjammazzjoni tax-xufftejn.
- Diffikultà biex tibra'.
- Tegħreq iktar.
- Skolorazzjoni tal-ġilda.
- Dwiefer fragili.
- Ħotob homor jew ponot b'ras bajda madwar l-għeruq tax-xagħar, possibbilment b'uġiġh, ħakk jew sensazzjoni ta' ħruq (sinjali ta' infjammazzjoni tal-follikoli tax-xagħar, magħrufa wkoll bħala follikulite).
- Raxx tal-ġilda bil-qxur (dermatite esfoljattiva).
- Tkabbir tas-sider (li jista' jsehħ fl-irġiel jew nisa).
- Uġiġh persistenti u/jew sensazzjoni ta' toqol fit-testikoli jew il-parti t'isfel taż-żaqq, uġiġh meta tgħaddi l-awrina, waqt kopulazzjoni sesswali jew eġakulazzjoni, demm fl-awrina (sinjali ta' edema tat-testikoli).
- Ma jkunx jista' jkollok jew iżzomm erezzjoni (disfunzjoni erettili).
- Mestrwazzjoni qawwija jew irregolari.
- Diffikultà tikseb/iżzomm l-eċċitament sesswali.
- Tnaqqis fl-aptit sesswali.
- Uġiġh fil-beżżul.
- Thossok generalment ma tiflahx.
- Infezzjoni virali bħal ponta tad-deni.
- Uġiġh fil-parti t'isfel tad-dahar li jirriżulta minn disturb tal-kliewi.
- Žieda fil-frekwenza li tgħaddi l-awrina.
- Žieda fl-aptit.
- Uġiġh jew sensazzjoni ta' ħruq fil-parti ta' fuq taż-żaqq u/jew fis-sider (ħruq ta' stonku), nawsjja, rimettar, rifluss ta' aċidu, thossok mimli u minfuħ, feċi jagħtu fl-iswed (sinjali ta' ulċera fl-istonku).
- Ebusija fil-ġogi u l-muskoli.
- Riżultati mhux normali tat-testijiet tal-laboratorju.

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

**Rari** (jistgħu jaffettwaw sa pazjent wiehed minn kull 1,000):

- Konfużjoni.
- Episodju ta' spażmu/i u tnaqqis fil-livell ta' koxjenza (konvulżjonijiet).
- Skolorazzjoni tad-dwiefer.

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

- Ħmura u/jew nefha tal-pala tal-idejn u tal-qiegħ tas-saqajn li magħhom jista' jkollok sensazzjoni ta' tingiż u uġiġħ ta' ħruq.
- Feriti juġġħu u/jew bl-inafet fil-ġilda.
- Dewmien fir-rata li biha tfal u żgħażaġħ jikbru.

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

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

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

## **5. Kif taħzen Glivec**

- 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-kartuna wara JIS.
- Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
- Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.
- 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'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra**

### **X'fih Glivec**

- Is-sustanza attiva hi imatinib mesilate. Kull kapsula ta' Glivec fiha 100 mg imatinib (bħal mesilate).
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma microcrystalline cellulose, crospovidone, magnesium stearate u anhydrous colloidal silica. Il-qoxra tal-kapsula hija magħmula gelatin, iron oxide aħmar (E172), iron oxide isfar (E172) u titanium dioxide (E171). L-inka ta' l-istampar hija magħmula minn iron oxide aħmar (E172) u shellac.

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

Kapsuli Glivec tal-100 mg huma orangjo jagħtu fl-orangjo-griz u mmarkati "NVR SI". Fihom trab abjad jagħti fl-isfar.

Jigu f'pakketti ta' 24, 48, 96, 120 jew 180 kapsula, iżda jista' jkun li mhux il-pakketti kollha jkunu disponibbli f'pajjiżek.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
L-Irlanda

**Il-Manifattur**

Sandoz S.R.L.  
Str. Livezeni nr. 7A  
540472, Targu Mures  
Ir-Rumanija

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Norimberga  
Il-Ġermanja

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

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaa  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Lietuva**

SIA Novartis BalticsLietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 555

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'****Sorsi oħra ta' informazzjoni**

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

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

**Glivec 100 mg pilloli miksija b'rita**

**Glivec 400 mg pilloli miksija b'rita**

imatinib

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-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 Glivec u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Glivec
3. Kif għandek tiehu Glivec
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Glivec
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Glivec u għalxiex jintuża

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

#### Glivec huwa kura għall-adulti u tfal għall-:

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

#### Glivec huwa wkoll kura f'adulti għall-:

- **Mard majelodisplastiku/majeloproliferattiv (MDS/MPD).** Dawn huma grupp ta' mard tad-demmm li bihom iċ-ċelluli tad-demmm jibdedw jtkatru mingħajr kontroll. Glivec jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli f'xi sittotipi ta' dawn il-mard.
  - **Sindrome iperezinofilika (HES) u/jew Lewkimja eżinofilika kronika (CEL).** Dawn huma mard tad-demmm li bihom ftit miċ-ċelluli bojod tad-demmm (li jissejhu eżinofils) jibdedw jtkatru mingħajr kontroll. Glivec jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli f'xi sottotipi ta' dawn il-mard.
  - **Tumur fl-istroma gastro-intestinali (GIST).** GIST huwa kanċer ta' l-istonku u ta' l-imsaren. Dan jiġi minn tkattir bla kontroll taċ-ċelluliji tat-tessuti li jagħtu support lil dawn l-organi.
  - **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** DFSP huwa kanċer tat-tessut ta' taħt il-ġilda li fih xi ċelluli jibdedw jtkatru mingħajr kontroll. Glivec 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 jaħdem Glivec jew għala din il-mediċina giet ordnata lilek, staqsi lit-tabib tiegħek.

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

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

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

### Tihux Glivec

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

Jekk dan japplika għalik, **għid lit-tabib tiegħek mingħajr ma tiehu Glivec**

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 Glivec:

- jekk tbatu jew kont xi darba tbatu minn problemi fil-fwied, fil-kliewi jew fil-qalb.
- jekk qed tiehu l-mediċina b'levothyroxine minhabba li tnehhietlek it-tajrojd.
- jekk qatt kellek jew jekk issa jista' jkun li għandek l-infezzjoni tal-epatite B. Dan minhabba li Glivec 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 ikollok tbengil, fsada, deni, gheja u konfużjoni meta tiehu Glivec, ikkuntattja lit-tabib tiegħek. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' ħsara fil-kanali tad-demem magħrufa bħala mikroangjopatija trombotika (TMA - *thrombotic microangiopathy*).

Jekk xi punti minn dawn jgħoddu għalik, **għid lit-tabib qabel tiehu Glivec.**

Inti tista' ssir sensitiv għax-xemx waqt li qed tiehu Glivec. Importanti li tgħatti dawk il-partijiet ta' ġismek li huma esposti għax-xemx u tuża krema għal kontra x-xemx b'fattur għoli ta' protezzjoni mix-xemx (SPF). Dawn it-twissijiet jgħoddu wkoll għat-tfal.

**Waqt il-kura bi Glivec, għid lit-tabib tiegħek minnufih** jekk iżżid malajr ħafna fil-piż. Glivec jista' jikkawża ż-żamma ta' fluwidi fil-ġisem tiegħek (żamma severa ta' fluwidi).

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

### Tfal u adolexxenti

Glivec huwa wkoll kura għal tfal b'CML. M'hemmx esperjenza fi tfal taht is-sentejn li jsofru b'CML. Hemm esperjenza limitata fi tfal li jsofru minn Ph-positiva ALL u esperjenza limitata ħafna fi tfal b'MDS/MPD, DFSP, GIST u HES/CEL.

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

### Mediċini oħra u Glivec

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta (bħal paracetamol) u inklużi mediċini derivati minn ħxejjex (bħal *St John's Wort*). Xi mediċini jistgħu jtellfu l-effett ta' Glivec meta jittiehdu flimkien. Jistgħu iżidu jew inaqqsu l-effett ta' Glivec u jwasslu jew għal żieda fl-effetti sekondarji jew jagħmlu Glivec inqas effettiv. Glivec jista' jagħmel l-istess lill-mediċini oħra.



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

### **Tqala, treddigh u fertilità**

- Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.
- Glivec mhuwiex irrakkomandat għal waqt it-tqala sakemm ma jkunx hemm bżonn ċar minhabba li jista' jagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek. It-tabib tiegħek ser jiddiskuti r-riskji possibbli bl-użu ta' Glivec waqt it-tqala.
- Nisa li jistgħu jorogħu tqal għandhom jingħataw parir sabiex jużaw miżuri ta' kontraċezzjoni effettivi meta jkunu qed jirċievu l-kura u għal 15-il ġurnata wara li jintemm it-trattament.
- M'għandekx tredda' meta tkun qed tieħu Glivec u għal 15-il ġurnata wara li jintemm it-trattament, minhabba li jista' jagħmel il-ħsara lit-tarbija tiegħek.
- Pazjenti mhassba dwar il-fertilità meta qed jingħataw kura bi Glivec 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 tieħu din il-mediċina . Jekk jigrri dan,, issuqx jew tuża xi għodod jew magni sakemm thossok ahjar mill-ġdid.

## **3. Kif għandek tieħu Glivec**

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

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

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

### **Kemm għandek tieħu Glivec**

#### **Użu fl-adulti:**

It-tabib għandu jgħidlek eżatt in-numru ta' pilloli ta' Glivec li għandek tieħu.

- **Jekk qed tieħu kura għal CML:**  
Skond il-kundizzjoni tiegħek, id-doża li normalment tibda biha hija ta' jew **400 mg** jew ta' **600 mg** li jridu jittieħdu **darba** kuljum.
- **Jekk qed tirċievi kura għal GIST:**  
Id-doża tal-bidu hija ta' 400 mg, li għandha tittieħed **darba** kuljum.

Għal CML u GIST, it-tabib jista' jżidlek jew inaqqaslek id-doża skond kif tirrispondi għall-kura. Jekk id-doża ta' kuljum hija 800 mg, għandek tieħu 400 mg filgħodu u 400 mg filgħaxija.

- **Jekk qed tirċievi kura għal Ph-positiva ALL:**  
Id-doża tal-bidu hija 600 mg li għandha tittieħed **darba** kuljum.
- **Jekk qed tirċievi kura għal MDS/MPD:**  
Id-doża tal-bidu hija ta' 400 mg li għandha tittieħed **darba** kuljum.

- **Jekk qed tirċievi kura għal HES/CEL:**  
Id-doża tal-bidu hija 100 mg li għandha tittiehed **darba** kuljum. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jżid id-doża għal 400 mg, li għandha tittiehed **darba** kuljum, skond kif ikun ir-rispons tiegħek għall-kura.
- **Jekk qed tirċievi kura għal DFSP:**  
Id-doża hija 800 mg kuljum, li għandha tittiehed bhala 400 mg filgħodu u 400 mg filgħaxija.

Doża ta' 400 mg tista' tittiehed jew bhala pillola waħda ta' 400 mg jew 4 pilloli ta' 100 mg.  
Doża ta' 600 mg tista' tittiehed jew bhala pillola waħda ta' 400 mg flimkien ma' 2 pilloli ta' 100 mg jew bhala pillola waħda ta' 400 mg flimkien ma' nofs pillola waħda ta' 400 mg.

Il-pilloli jistgħu jinqasmu fin-nofs billi jtkissru tul is-sinjal imnaqqax.

### Użu fit-tfal u fl-adolessenti

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

### Meta u kif għandek tieħu Glivec

- **Hu Glivec ma' l-ikel.** Dan jgħinek tipprotegi ruħek minn problemi fl-istonku meta tieħu Glivec.
- **Ibla' l-pilloli shaħ b'tazza ilma kbira.**

Jekk għandek problemi biex tibla' il-pilloli, tista' ddewwibhom f'tazza ilma minerali mingħajr gass jew meraq tat-tuffieħ:

- Uża madwar 50 ml għal kull pillola ta' 100 mg jew 200 ml għal kull pillola ta' 400 mg.
- Ħawwad b'kuċċarina sakemm il-pilloli jdubu għal kollox.
- Ladarba l-pillola tkun dabet, ixrob il-kontenut kollu tat-tazza minnufih. Traċċi tal-pilloli imdewba jistgħu jibqgħu fil-qiegħ tat-tazza.

### Kemm iddum tieħu Glivec

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

### Jekk tieħu Glivec aktar milli suppost

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

### Jekk tinsa tieħu Glivec

- Jekk tinsa tieħu d-doża, ħudha 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 lill-infermier tiegħek.

#### 4. Effetti sekundarji possibbli

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

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

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

- Żieda tal-piż f'daqqa. Il-kura b'Glivec tista' tikkawża lill-gismek iżomm l-ilma (żamma severa ta' fluwidi).
- Sinjali ta' infezzjoni bħal deni, tkexxix ta' bard qawwi, uġiġħ fil-griżmejn jew ulċeri fil-ħalq. Glivec jista' jnaqqaslek in-numru ta' ċelluli tad-demmm bojod għalhekk int jista' jaqbddek infezżjonijiet iktar faċilment.
- Jekk ikollok fsada mhux mistennija jew titbenġel (mingħajr ma tkun wegġajt lilek innifsek qabel).

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

- Uġiġħ f'sidrek, qalb tħabbat b'mod mhux regolari (sinjali ta' disturbi fil-qalb).
- Sogħla, diffikultà fit-tehid tan-nifs jew twegġa biex tieħu n-nifs (sinjali ta' disturbi fil-pulmun).
- Thoss rasek ħafifa, sturdut jew tintilef minn sensik (sinjali ta' pressjoni tad-demmm baxxa).
- Thossok ma tiflaħx (nawsja), b'nuqqas ta' aptit, l-awrina tkun skura, il-ġilda jew għajnejk jissfaru (sinjal ta' disturbi fil-fwied).
- Raxx, ġilda ħamra bin-nuffati fuq ix-xofftejn, għajnejn, il-ġilda jew il-ħalq, ġilda titqaxxar, deni, dbabar ħomor jew vjola mgħollija fil-ġilda, ħakk, sensazzjoni ta' ħruq, joħorgu l-ponot (sinjali ta' disturbi fil-ġilda).
- Uġiġħ 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-għatx (sinjal ta' disturbi fil-kliewi).
- Thossok ma tiflaħx (nawsja) bid-dijarea u bir-rimettar, uġiġħ fl-addome jew deni (sinjali ta' disturbi fl-imsaren).
- Uġiġħ ta' ras qawwi, dgħufija jew paralizi tar-riglejn u d-dirġajn jew il-wiċċ, tbat biex titkellem, telf mis-sensi f'salt wiehed (sinjali ta' disturbi tas-sistema nervuża bħalma huma fsada jew nefħa fl-għadam tar-ras/fil-moħħ).
- Ġilda pallida, thoss l-għeja u qtugh ta' nifs u jkollok awrina skura (sinjali ta' livelli baxxi ta' ċelluli ħomor tad-demmm).
- Uġiġħ f'għajnejk, jew il-vista tiegħek tmur lura, fsada fl-għajnejn.
- Uġiġħ fl-għadam jew il-ġogi (sinjali ta' osteonekrosi).
- Nfafet fuq il-ġilda jew il-membrani mukuži (sinjali ta' pemfigu).
- Swaba ta' saqajk u ta' jdejk imnemnim jew keshin (sinjali tas-sindrome ta' Raynaud).
- Infjammazzjoni f'daqqa tal-ġilda u ħmura (sinjali ta' infezzjoni fil-ġilda msejħa 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.
- Uġiġħ fl-istonku u jhossok ma tiflaħx (nawsja).
- Spażmi fil-muskoli bid-deni, awrina ħamra fil-kannella, uġiġħ jew dgħufija fil-muskoli tiegħek (sinjali ta' disturb fil-muskoli).
- Uġiġħ pelviku xi kultant flimkien ma' nawżea u rimettar bi fsada vaġinali mhux mistennija, sensazzjoni ta' sturdament jew ħass ħażin minħabba tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm (sinjali ta' disturb fl-ovarji jew fil-ġuf tiegħek).

- Nawsja, qtugħ ta' nifs, taħbit tal-qalb irregolari, awrina mċajpra, gheja u/jew skumdità fil-ġogi b'rabta ma' riżultati tal-laboratorju mhux normali (eż. potassju għoli, aċidu uriku u livelli ta' kalċju u livelli baxxi ta' fosfru fid-demmm).
- Emboli fil-vini ż-żgħar (mikroangjopatija trombotika).

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

- Taħlita ta' raxx qawwi mifruż, tħossok ma tiflaħx, deni, livell għoli ta' ċerti ċelluli bojod tad-demmm jew ġilda jew għajnejn sofor (sinjali ta' suffejra) bi qtugħ ta' nifs, uġiġh/skumdità fis-sider, tnaqqis sever ta' awrina u tħossok bil-għatx eċċ. (sinjali ta' reazzjoni allergika relatata mal-kura).
- Insuffiċjenza kronika tal-kliewi.
- Rikorrenza (riattivazzjoni) tal-infezzjoni tal-epatite B meta kellek l-epatite B fil-passat (infezzjoni fil-fwied).

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

**Effetti sekondarji ohra jistgħu jinkludu:**

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

- Uġiġh ta' ras jew iħossok għajjen/a.
- Tqalligh (nawsja), iħossok ma tiflaħx (rimettar), dijarrea jew indigistjoni.
- Raxx.
- Bughawwieġ, uġiġh fil-muskoli, fil-ġogi jew fl-għadam, waqt li qed tieħu t-trattament b'Glivec jew wara li tkun waqaft tieħu Glivec.
- Nefha fl-għajnejn jew fl-għekiesi.
- Żieda fil-piż.

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

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa pazjent wiehed minn kull 10):

- Anoressija, nuqqas fil-piż jew tibdil fis-sens tat-togħma.
- Tħossok sturdut jew mingħajr saħħa.
- Diffikultà biex torqod (insomnija).
- Żieda fid-dmugħ bil-ħakk, ħmura u nefha (konguntivite), għajnejn idemmghu jew viżjoni mċajpra.
- Tinfaraġ.
- Uġiġh 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.
- Uġiġh u nefha fil-ġogi.
- Ħalq xott, ġilda xotta jew l-għajn tinħass xotta.
- Żieda jew tnaqqis fis-sensittività tal-ġilda.
- Fwawar tas-sħana, dehxieta jew ħruq ta' għaraq matul il-lejl.

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

**Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa pazjent wiehed minn kull 100):

- Boċoċ homor li jweġġgħu fil-ġilda, uġiġh fil-ġilda, ħmuriġa fil-ġilda (infjammazzjoni tat-tessut xahmi taħt il-ġilda).
- Sogħla, mniefher inixxi jew miżdud, sensazzjoni ta' toqol jew uġiġh meta tagħfas il-parti 'l fuq mill-ġhajnejn jew mal-ġnub tal-immiefher, kongestjoni tal-immiefher, tagħtas, uġiġh fil-grizmejn, b'uġiġh ta' ras jew mingħajr (sinjali ta' infezzjoni fil-passaġġ ta' fuq tan-nifs).
- Uġiġh ta' ras qawwi bħal uġiġh pulsanti jew sensazzjoni pulsanti, normalment fuq naħa waħda tar-ras akkumpanjat minn nawsjja, rimettar u sensittività għad-dawl jew hsejjes (sinjali ta' emigranja).
- Sintomi jixbħu l-influenza.
- Uġiġh jew sensazzjoni ta' ħruq meta tgħaddi l-awrina, žieda fit-temperatura tal-ġisem, uġiġh fiż-żaqq jew il-parti pelvika, awrina tagħti fl-aħmar jew kannella jew imdardra (sinjali ta' infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina).
- Uġiġh u nefħa fil-ġogi (sinjali ta' artralġja).
- Sensazzjoni kostanti ta' dieqa u telf ta' interess, li jwaqqfuk milli tkompli bl-attivitajiet normali tiegħek (sinjali ta' depressjoni).
- Thoss apprensjoni u tinkwieta flimkien ma' sinjali fiżiċi bħal qalb tħabbat tgħaġġel, tegħreq, roġħda, ħalq xott (sinjali ta' ansjetta).
- Ngħas/sturdament/irqad eċċessiv.
- Movimenti ta' tregħid (roġħda).
- Indeboliment tal-memorja.
- Impuls irrezistibbli li eċċaqlaq riġlejk (sindromu ta' rrekwitezza fir-riġlejn).
- Tisma' hsejjes (eż. tisfir, žanžin) fil-widnejn li m'għandhomx sors estern (žanžin tal-widnejn).
- Pressjoni tad-demem għolja (ipertensjoni).
- Tifwieq.
- Infjammazzjoni tax-xufftejn.
- Diffikultà biex tibra'.
- Tegħreq iktar.
- Skolorazzjoni tal-ġilda.
- Dwiefer fragili.
- Ħotob homor jew ponot b'ras bajda madwar l-għeruq tax-xagħar, possibbilment b'uġiġh, ħakk jew sensazzjoni ta' ħruq (sinjali ta' infjammazzjoni tal-follikoli tax-xagħar, magħrufa wkoll bħala follikulite).
- Raxx tal-ġilda bil-qxur (dermatite esfoljattiva).
- Tkabbir tas-sider (li jista' jsehħ fl-irġiel jew nisa).
- Uġiġh persistenti u/jew sensazzjoni ta' toqol fit-testikoli jew il-parti t'isfel taż-żaqq, uġiġh meta tgħaddi l-awrina, waqt kopulazzjoni sesswali jew eġakulazzjoni, demm fl-awrina (sinjali ta' edema tat-testikoli).
- Ma jkunx jista' jkollok jew iżżomm erezzjoni (disfunzjoni erettili).
- Mestrwazzjoni qawwija jew irregolari.
- Diffikultà tikseb/iżżomm l-eċċitament sesswali.
- Tnaqqis fl-aptit sesswali.
- Uġiġh fil-beżżul.
- Thossok generalment ma tiflahx.
- Infezzjoni virali bħal ponta tad-deni.
- Uġiġh fil-parti t'isfel tad-dahar li jirriżulta minn disturb tal-kliewi.
- Žieda fil-frekwenza li tgħaddi l-awrina.
- Žieda fl-aptit.
- Uġiġh jew sensazzjoni ta' ħruq fil-parti ta' fuq taż-żaqq u/jew fis-sider (ħruq ta' stonku), nawsjja, rimettar, rifluss ta' aċidu, thossok mimli u minfuħ, feċi jagħtu fl-iswed (sinjali ta' ulċera fl-istonku).
- Ebusija fil-ġogi u l-muskoli.
- Riżultati mhux normali tat-testijiet tal-laboratorju.

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

**Rari** (jistgħu jaffettwaw sa pazjent wiehed minn kull 1,000):

- Konfużjoni.
- Episodju ta' spażmu/i u tnaqqis fil-livell ta' koxjenza (konvulżjonijiet).
- Skolorazzjoni tad-dwiefer.

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

- Ħmura u/jew nefha tal-pala tal-idejn u tal-qiegħ tas-saqajn li magħhom jista' jkollok sensazzjoni ta' tingiż u uġiġħ ta' ħruq.
- Feriti juġġħu u/jew bl-inafet fil-gilda.
- Dewmien fir-rata li biha tfal u żgħażaġħ jikbru.

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

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

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

## **5. Kif taħzen Glivec**

- Zomm 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-kartuna wara JIS.
- Tempertatura tal-ħażna
  - Glivec 100 mg pilloli miksija b'rita: Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
  - Glivec 400 mg pilloli miksija b'rita: Aħzen f'temperatura taħt 25°C.
- Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.
- M'għandek tuża pakkett li jkun bil-ħsara jew juri sinjali ta' tbaġħbis.
- Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadex tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Glivec**

- Is-sustanza attiva hi imatinib mesilate.
  - Kull pillola ta' 100 mg ta' Glivec fiha 100 mg imatinib (bħal mesilate).
  - Kull pillola ta' 400 mg ta' Glivec fiha 400 mg imatinib (bħala mesilate).
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma microcrystalline cellulose, crospovidone, hypromellose, magnesium stearate u anhydrous colloidal silica.
- Il-kisja tal-pillola hija magħmula minn iron oxide aħmar (E172), iron oxide isfar (E172), macrogol, talc u hypromellose.

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

Pilloli miksija b'rita Glivec tal-100 mg huma pilloli tondi sofor skuri ħafna jagħtu fil-kannella-orangjo. Dawn għandhom "NVR" fuq naħa waħda u b'"SA" u rig mnejn taqsam fuq l-oħra. Glivec 400 mg pilloli miksija b'rita huma pilloli ovali sofor skuri ħafna għal orangjo fil-kannella. Dawn għandhom "400" fuq naħa waħda u sinjal imnaqqax fuq in-naħa l-oħra b'"SL" fuq kull naħa tas-sinjal.

Glivec 100 mg pilloli miksija b'rita jiġu f'pakketti ta' 20, 60, 120 jew 180 pillola.

Glivec 400 mg pilloli miksija b'rita jiġu f'pakketti ta' 10, 30 jew 90 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti kollha jkun disponibbli f'pajjiżek.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
L-Irlanda

**Il-Manifattur**

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovskova Ulica 57  
Ljubljana, 1000  
Slovenja

Lek d.d, PE PROIZVODNJA LENDA VA

Trimlini 2D  
Lendava, 9220  
Slovenja

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25  
D-90429 Norimberga  
Il-Ġermanja

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

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 555

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'****Sorsi oħra ta' informazzjoni**

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