

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Imatinib Accord 100 mg pilloli miksija b'rita

Imatinib Accord 400 mg pilloli miksija b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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

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

## 3. GHAMLA FARMACEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Imatinib Accord 100 mg pilloli miksija b'rita

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

Imatinib Accord 400 mg pilloli miksija b'rita

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

Is-sinjal imnaqqax mhuwiex intiż biex tinqasam il-pillola.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Imatinib Accord huwa indikat għall-kura ta'

- pazjenti adulti u pedjatriċi li jkunu għadhom kif ġew dijanjostikati b'lewkimja majelojd kronika (CML) li huma posittivi (Ph+) għall-kromosoma ta' Filadelfja (bcr-abl) u li ma jkunux jistgħu jirċievu trapjant tal-mudullun b'hala l-kura preferita.
- pazjenti adulti u pedjatriċi b'Ph+ CML fil-fażi kronika wara li tkun falliet it-terapija ta' alfa-interferon jew inkella meta l-marda tkun dahlet f'Fażi aċċelerata ħafna jew jekk ikun hemm *blast crisis*.
- pazjenti adulti li jkunu għadhom kif ġew dijanjostikati posittivi għall-lewkimja limfoblastika akuta b'kromosoma ta' Filadelfja (Ph+ ALL) integrata b'kimoterapija.
- pazjenti adulti li rkadew jew li jkollhom Ph+ ALL rifrattorja b'hala monoterapija.
- pazjenti adulti u pedjatriċi b'mard majelopisplatu/majeloproliferattiv (MDS/MPD) assoċjat ma' tibdil fil-ġene 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' imatinib fuq x'jiġri wara trapjant tal-mudullun għadu ma ġiex stabbilit.

Imatinib Accord huwa indikat

- għall-kura ta' pazjenti adulti li jkollhom tumuri fl-istroma tas-sistema gastro-intestinali (GIST: Gastrointestinal Stromal Tumours) li jkunu pożittivi għal Kit (CD 117) u li ma jkunux jistgħu jitneħħew b'operazzjoni u/jew tumuri 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' imatinib titkejjel skond ir-rati globali ta' rispons ematoloġiku u ċitoġenetiku, kif ukoll skont kemm ikun hemm pazjenti li jibqgħu ħajjin li jkomplu mingħajr mal-marda tas-CML tavvanza, skont ir-rati globali ta' rispons ematoloġiku u ċitoġenetiku f' Ph+ ALL, MDS/MPD, fuq rati ta' rispons ematoloġiku f' HES/CEL u skont kemm ikun jidher, b' mod oġġettiv, li hemm reazzjoni tajba f' każ li l-kura tkun qed tingħata lil pazjenti adulti b' GIST u DFSP li ma jkunux jistgħu jittneħħew b' operazzjoni u/jew huma metastatiċi u fuq is-sopravivenza mingħajr rikorrenza f' GIST awżiljari. L-esperjenza bl-użu ta' imatinib f' pazjenti b' MDS/MPD assoċjat mal-arrangamenti mill-ġdid tal-ġene PDGFR hija ferm limitata (ara sezzjoni 5.1). Ħlief għal CML fil-fażi l-kronika li kienet għadha kif ġiet dijanjostikata, ma hemm l-ebda studju kontrollat li juri li hemm xi vantaġġ kliniku jew li tiżdied is-sopravivenza f' dan il-mard.

## 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

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

Id-dożaġġ rakkomandat ta' Imatinib Accord huwa ta' 400 mg/jum għal pazjenti adulti li jkollhom CML fil-fażi kronika. CML fil-fażi kronika hi definita meta jiġu ssodisfati l-kriterji kollha li ġejjin: blasts < 15 % fid-demmm u fil-mudullun, bażofils fid-demmm fil-periferiji < 20 %, plejetelets > 100 x 10<sup>9</sup>/l.

Id-dożaġġ rakkomandat ta' Imatinib Accord huwa ta' 600 mg/jum għal pazjenti adulti fil-fażi aċċellerata. Il-fażi aċċellerata hi definita mill-preżenza ta' kwalunkwe wiehed milli ġej: blasts ≥ 15 % iżda < 30 % fid-demmm jew fil-mudullun, blasts flimkien ma' promajeloċiti ≥ 30 % fid-demmm jew fil-mudullun (sakemm ikun hemm < 30% blasts), bażofils fid-demmm fil-perifiji ≥ 20 %, plejetelets < 100 x 10<sup>9</sup>/l mhux relatati mat-terapija.

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

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

Żieda fid-dozi minn 400 mg għal 600 mg jew 800 mg f' pazjenti li jkollhom marda fil-fażi kronika, jew minn 600 mg għall-massimu ta' 800 mg (li jingħataw f' dozi ta' 400 mg, darbtejn kuljum) f' pazjenti li jkollhom fażi aċċellerata jew *blast crisis* għandha mnejn tiġi kkunsidrata fl-assenza ta' effetti avversi severi minhabba fil-medicina u fl-assenza ta' newtropsinja 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 ċitoġenetiku wara mill-inqas 12-il xahar ta' kura, jew meta jkun hemm telf ta' rispons ematoloġiku u/jew ċitoġenetiku li jkun(u) inkiseb(bu) qabel. Wara li tkun żdiedet xi doża, l-pazjenti għandhom jiġu monitorjati bir-reqqa, minhabba f' riskju akbar ta' effetti avversi b' dozi oġġla.

### Pożoloġija għal-CML fit-tfal u fl-adolessenti

Id-doži fit-tfal u fl-adolexxenti għandhom ikunu bbażati fuq l-erja tas-superfiċje tal-gisem ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Doża ta'  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  kuljum hija rakkomandata fi tfal u adolexxenti li jkollhom CML f'fażi kronika u CML fil-fażi l-avanzata (sabiex ma tinqabiżx id-doża totali ta'  $800 \text{ mg}$ ). Il-kura tista' tinghata bhala doża darba kuljum jew inkella id-doża ta' kuljum tista' tinqasam f' darbtejn – wahda filghodu u wahda filghaxija. Ir-rakkomandazzjoni tad-doża bhalissa hija bażata fuq numru żgħir ta' pazjenti pedjatriċi (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2). M'hemmx esperjenza bil-kura ta' tfal taht is-sentejn.

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'  $800 \text{ mg}$ ) tista' titqies fi tfal u adolexxenti jekk ma jkollhomx effetti avversi severi u newtropinja jew tromboċitopenja severi li ma jkunux relatati ma' lewkimja taht 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 ċitoġenetiku wara mill-inqas 12-il xahar ta' kura, jew meta jkun hemm telf ta' rispons ematoloġiku u/jew ċitoġenetiku li jkun(u) inkiseb(bu) qabel. Wara li tkun ždiedet xi doża, l-pazjenti għandhom jiġu monitorjati bir-reqqa, minħabba f'riskju akbar ta' effetti avversi b'doži oghla.

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

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

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

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

#### Požoloġija għall-Ph+ ALL fi tfal u adolexxenti

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

#### Požoloġija għal MDS/MPD

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

#### Požoloġija għal HES/CEL

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

Žieda tad-doża minn  $100 \text{ mg}$  għal  $400 \text{ mg}$  tista' tkun ikkonsiderata jekk ma jkunx hemm reazzjonijiet avversi tal-medicina jekk l-istimi juru li m'hemmx biżżejjed rispons għat-terapija.

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

#### Požoloġija għal GIST

Id-doża ta' Imatinib Accord 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 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'Imatinib 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 rakkommandata ta' Imatinib Accord hija ta' 400 mg/jum għall-kura awżiljari 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 xahar (ara sezzjoni 5.1).

### Požoloġija għal DFSP

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

### Tibdil tad-doża minhabba effetti avversi

#### *Effetti avversi mhux ematoloġiċi*

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

Jekk ikun hemm żieda fil-livelli ta' bilirubin għal  $> 3$  x l-ogħla limitu istituzzjonali tan-normal (*institutional upper limit of normal: IULN*) jew tat-transaminases tal-fwied għal  $> 5$  x l-IULN, imatinib m'għandux jingħata sakemm il-livell tal-bilirubin jinżel lura għal  $< 1.5$  x l-IULN u dak tat-transaminase għal  $< 2.5$  x l-IULN. Meta l-livelli jinżlu, imatinib jista' imbagħad jitkompli 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 u fl-adolesxenti minn 340 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 newtropa jew trombocitopenja severi u dan għandu jsir kif indikat fit-tabella li jmiss.

Tibdil fid-doża meta jkun hemm newtropa jew trombocitopenja:

HES/CEL (doża tal-bidu 100 mg)	ANC $< 1.0 \times 10^9/l$ u/jew plejtlelets $< 50 \times 10^9/l$	1. Waqqaf Imatinib Accord sakemm l-ANC $\geq 1.5 \times 10^9/l$ u l-plejtlelets $\geq 75 \times 10^9/l$ . 2. Erga' ibda Imatinib Accord bid-doża ta' qabel (jigifieri qabel ir-reazzjoni avversa severa).
CML fil-fazi kronika, MDS/MPD u GIST (doża tal-bidu 400 mg) HES/CEL (b'doża ta' 400 mg)	ANC $< 1.0 \times 10^9/l$ u/ jew plejtlelets $< 50 \times 10^9/l$	1. Waqqaf Imatinib Accord sakemm l-ANC $\geq 1.5 \times 10^9/l$ u l-plejtlelets $\geq 75 \times 10^9/l$ . 2. Erga' ibda l-kura b'Imatinib Accord bid-doża ta' qabel (jigifieri qabel ir-reazzjoni avversa severa). 3. Fil-każ li l-ANC jerga' $< 1.0 \times 10^9/l$ u/jew il-plejtlelets $< 50 \times 10^9/l$ , erga' irrepeti Nru. 1 u erga' ibda Imatinib

		Accord b' doża mnaqqsa ta' 300 mg.
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 Imatinib Accord 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' Imatinib Accord bid-doża ta' qabel (jigifieri 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 Imatinib Accord b' doża mnaqqsa ta' 260 mg/m<sup>2</sup>.</li> </ol>
CML fil-faži aċċellerata 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' Imatinib Accord 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 Imatinib Accord 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 aċċellerata 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' Imatinib Accord 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 Imatinib Accord 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 Imatinib Accord 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' Imatinib Accord 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 Imatinib Accord b' doża mnaqqsa ta' 400 mg.</li> </ol>
ANC = għadd assolut tan-newtrofils <sup>a</sup> li sseħħ wara mill-anqas xahar mill-bidu tal-kura		

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Insuffiċjenza epatika*

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

Klassifika ta' fwied li ma jkunx jaħdem normali:

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

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

AST = aspartate aminotransferase

#### *Indeboliment renali*

Pazjenti bi kliewi 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).

#### *Anzjani*

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

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

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

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

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Id-doża preskritta għandha tingħata mill-ħalq ma' ikla 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' kuljum ta' 800 mg għandha tingħata bħala 400 mg darbtejn kuljum, filgħodu u filgħaxija.

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

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

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

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

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

L-użu fl-istess żmien, ta' imatinib ma' prodotti mediċinali li jinduċu is-CYP3A4 (eż., dexamethasone, phenytoin, carbamazepine, rifampicin, phenobarbital, jew *Hypericum perforatum*, magħruf ukoll bħala *St. John's Wort*) jista' jwassal biex inaqqas l-ammont ta' imatinib effettiv fiċ-ċirkolazzjoni, u b'hekk iżid r-riskju li l-kura fil-fatt ma taħdimx. Għaldaqstant, l-użu fl-istess ħin, 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 tneħħitilhom it-tajrojdi li jkunu qed jirċievu terapija b'levothyroxine waqt il-kura b' imatinib (ara sezzjoni 4.5). Il-livelli tal-ormon li jstimula t-tirojde (TSH) għandhom ikunu monitorati bir-reqqa f'dawn il-pazjenti.

##### Epatotossicità

Il-metabolizmu ta' imatinib issir l-aktar permezz tal-fwied, u 13% biss tal-eskrezzjoni hija minn ġol-kliewi. 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 epatiċi serji. Il-funzjoni epatika għandha tiġi monitorata bir-reqqa meta imatinib jingħata flimkien ma' reġimens ta' kimoterapija li jkunu magħruffin li jistgħu jkunu marbuta ma' funzjoni mhux normali tal-fwied (ara sezzjoni 4.5 u 4.8).

##### Retenzjoni ta' fluwidi

Każijiet ta' retenzjoni severa ta' fluwidi (effużjoni mill-plewra, edima, edima tal-pulmun, axxite, edima superficjali) kienu rapurtati f'madwar 2.5% tal-pazjenti b'CML li jkunu għadhom kif ġew dijanjostikati li jkunu qed jieħdu imatinib. Għalhekk, huwa rakkomandat hafna li l-pazjenti 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 fl-anzjani u dawk li kienu sofrew minn mard tal-qalb. Għaldaqstant, għandu jkun hemm kawtela f'pazjenti li qalbhom ma taħdimx normali.

##### Pazjenti b'mard tal-qalb

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

F'pazjenti b'sindrome ipereżinofilika (HES) b'infiltrazzjoni okkulta ta' ċelloli HES fi ħdan il-mijokardijum, każijiet iżolati ta' xokk kardjoġeniku/ disfunzjoni tal-ventriku tax-xellug ġew



assoċjati ma' degranulazzjoni taċ-ċelloli HES hekk kif pazjenti bdew terapija b'imatinib. Il-kondizzjoni kienet rappurtata bhala riversibbli meta inghataw steroidi b'mod sistemiku, miżuri ta' support ċirkolatorju, u interruzzjoni ta' Imatinib Accord b'mod temporanju. Peress li effetti avversi kardijaċi kienu rappurtati b'frekwenza mhux komuni b'imatinib, stima bir-reqqa tal-benefiċċju/riskju tat-terapija b'imatinib għandha titqies fil-popolazzjoni HES/CEL qabel ma tibda l-kura.

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

### Emorraġija gastrointestinali

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

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

### Sindrome tad-dizintegrazzjoni tat-tumur

Minhabba l-possibbiltà li jista' jkun hemm sindrome tad-dizintegrazzjoni tat-tumur (TLS), huwa rrakkomandat li ssir korrezzjoni tad-deidrazzjoni klinikament sinifikanti u li jkun hemm kura tal-livelli għoljin tal-aċidu uriku qabel ma jinghata imatinib (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 rċewew 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 Imatinib Accord. Lesperti fil-mard tal-fwied u fil-kura tal-epatite B għandhom jiġu kkonsultati qabel ma tibda l-kura f'pazjenti b'seroloġija pożittiva tal-epatite B (inklużi dawk bil-marda attiva) u għal dawk il-pazjenti li nstabu pożittivi għall-infezzjoni tal-HBV matul il-kura. Portatuti tal-HBV li jeħtieġu l-kura b'Imatinib Accord għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u għal sintomi tal-infezzjoni attiva tal-HBV waqt ilkura 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).

### Mikroaŋġopatija trombotika

Inibituri ta' tyrosine kinase (TKIs - tyrosine kinase inhibitors) BCR-ABL għew assoċjati ma' mikroaŋġopatija trombotika (TMA - thrombotic microangiopathy), inklużi rapporti ta' każijiet individwali għal Imatinib Accord (ara sezzjoni 4.8). Jekk is-sejbiet tal-laboratorju jew kliniċi assoċjati

ma' TMA isehhu f' pazjent li jkun qed jirċievi Imatinib Accord, 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 Imatinib Accord m'għandux jinbeda mill-ġdid.

### Testijiet tal-laboratorju

Waqt il-kura b'imatinib, għandhom isiru testijiet tal-għadd taċ-ċelluli kollha tad-demem, b'mod regolari. Il-kura b'imatinib ta' pazjenti b'CML ġieli kienet assoċjata ma' 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 trattata u jidher ukoll li dawn kienu aktar frekwenti f'pazjenti fil-faži l-imghaġġla ta' CML jew f' *blast crisis* meta mqabbla ma' pazjenti li kienu fil-faži kronika ta' CML. Il-kura b'imatinib tista' titwaqqaf għal ftit jew id-doża tiġi mnaqqsa, hekk kif irakkomandat f' sezzjoni 4.2.

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

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

Kura fit-tul b'imatinib tista' tkun assoċjata ma' tnaqqis klinikament sinifikanti fil-funzjoni tal-kliewi. Għaldaqstant, il-funzjoni tal-kliewi għandha tiġi evalwata qabel il-bidu tat-terapija b'imatinib u għandha tiġi mmonitorjata mill-qrib matul it-terapija, b'attenzjoni partikolari għal dawk il-pazjenti li jesebixxu fatturi ta' rsikju għal disfunzjoni renali. Jekk tiġi osservata disfunzjoni renali, għandha tiġi ordnata ġestjoni 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 preadolesxenti 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'zewġ sottogrupperi żgħar irrispettivament mill-istat ta' pubertà jew sess. Huwa rakkomandat li wieħed josserva mill-qrib ir-rata li biha jkunu qed jikbru t-tfal u l-adolesxenti meta jingħataw trattament b'imatinib (ara sezzjoni 4.8).

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

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

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

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

Dawk is-sustanzi li jstimolaw l-attività tas-CYP3A4 (eż. dexamethasone, phenytoin, carbamazepine,

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

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

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

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

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

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

Għaldaqstant għandha tintuża kawtela meta jkun qad jintużaw doži għoljin ta' imatinib u paracetamol flimkien.

F'pazjenti li jkun tneħhewlhom it-tirojdi li jkun qad jirċievu levothyroxine, l-esponiment fil-plażma għal levothyroxine jista' jiżdied meta imatinib 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 tal-użu ta' imatinib ma' kimoterapija (ara sezzjoni 5.1), iżda interazzjonijiet bejn mediċini ta' imatinib ma' reġimens kimoterapewtiċi għandhom ma ġewx iċċarati. L-effetti avversi ta' imatinib, jiġifieri tossiċità fil-fwied, majelosuppressjoni jew oħrajn, jistgħu jiżdiedu u kien rappurtat li l-użu fl-istess hin mal-asparaginase jista' jkun assoċjat ma' zieda fit-tossiċità tal-fwied (ara sezzjoni 4.8). Għaldaqstant, l-użu ta' imatinib kombinat jeħtieġ kawtela speċjali.

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

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal

Nisa li jistgħu jorhorgu tqal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċettiv effettiv waqt il-kura u għal mill-inqas 15-il ġurnata wara li jitwaqqaf it-trattament b'Imatinib Accord.

### Tqala

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

### Treddigh

Hemm tagħrif limitat dwar id-distribuzzjoni ta' imatinib fil-ħalib tas-sider. Studji f'żewġ nisa li kienu qed iredgħu rrivelaw 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 b'Imatinib Accord.

### Fertilità

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

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

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

## **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

### Sommarju tal-profil ta' sigurtà

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

Fi provi kliniċi b'CML, it-twaqqif tal-mediċina minħabba 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 aċċellerata wara li falliet terapija b'interferon u 5% tal-pazjenti bi blast crisis wara li falliet it-terapija b'interferon. F'GIST, l-istudju kellu jitwaqqaf minħabba 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 minħabba l-marda nnifisha. Fl-istudju f'pazjenti b' GIST li ma jistax jitneħħa b'operazzjoni u/jew li huwa metastatiku 7 (5%) tal-pazjenti hassew CTC grad 3/4 fsada GI (3 pazjenti), fsada fit-tumur (3 pazjenti) jew it-tnejn (pazjent 1). Il-post fejn kienu it-tumuri GI jista' jkun il-kawża tal-fsada (ara sezzjoni 4.4). GI u fsada tat-tumur jistgħu

jkunu serji u kultant jwasslu għall-mewt. Fiż-żewġ każijiet, l-aktar effett avvers relatat mal-medicina li kien rappurtat ( $\geq 10\%$ ) kienu tqallih hafif, rimettar, dijarrea, ugiġh addominali, ghejja, majalġja, bughawwieġ u raxx. Edimi superficjali kienu sejbiet komuni fl-istudji kollha u kienu deskritti l-aktar mad-dawra tal-għajnejn jew fir-riglejn. Madankollu, dawn l-edemi rarament kienu severi u jistgħu jkunu manigġjati b'dijuretiċi, miżuri ta' support ohrajn jew billi titnaqqas id-doża ta' imatinib.

Meta imatanib kien kombinat ma' doži għolja ta' kimoterapija f'pazjenti b'Ph+ ALL, tossicità mumentanja tal-fwied dehret bhala zieda fil-livelli ta' transaminases u bilirubin fid-dem. Meta wiehed iqis id-databazi limitata dwar is-sigurtà, l-episodji avversi rappurtati sa issa fit-tfal u fl-adolexxenti huma konsistenti mal-profil magħruf tas-sigurtà f'pazjenti adulti b'Ph+ ALL. Id-databazi dwar is-sigurtà għat-tfal u għall-adolexxenti Ph+ALL hi limitata hafna minkejja li ma kienx identifikati problemi godda dwar is-sigurtà.

Reazzjonijiet avversi varji bhall effużjoni fil-plewra, axxite, edima pulmonari u zieda mgħaġġla tal-piż b'edima superficjali jew mingħajrha tista' tkun deskritta b'mod kollettiv bhala "retenzjoni ta' fluwidi". Dawn ir-reazzjonijiet normalment jistgħu jiġu manigġjati billi jitwaqqaf imatinib 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 hafna pazjenti bi blast crisis mietu wara li sofrew minn għadd kumpless ta' kondizzjonijiet bhall effużjoni fil-plewra, insufficjenza tal-qalb kongestiva, u insufficjenza tal-kliewi. Ma kienx hemm sejbiet ta' sigurtà speċjali fi provi kliniċi pedjatriċi.

#### Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

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

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

Reazzjonijiet avversi u l-frekwenzi tagħhom huma rappurtati 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-enterite, sepsi
<i>Rari</i>	Infezzjoni tal-fungu
<i>Mhux magħruf</i>	Riattivazzjoni tal-epatite B*
<b>Neoplażmi beninni, malinni u dawm 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-dem 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, mikroangjopatija trombotika
<b>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</b>	
<i>Komuni</i>	Anoressija
<i>Mhux komuni</i>	Ipokalimija, zieda fl-aptit, ipofosfatemija, nuqqas ta' aptit, deidrazzjoni, gotta, iperuricemija, iperkalcimija, iperglicimija, iponatrimija

<i>Rari</i>	Iperkalimija, ipomagnezimja
<b>Disturbi psikjatriċi</b>	
<i>Komuni</i>	Nuqqas ta' rjad
<i>Mhux komuni</i>	Dipressjoni, tnaqqis fil-libido, ansjeta
<i>Rari</i>	Stat konfużjonali
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>	
<i>Komuni ħafna</i>	Ugigh ta' ras <sup>2</sup>
<i>Komuni</i>	Sturdament, paresteżija, tibdil tat-toghma, ipoesteżija
<i>Mhux komuni</i>	Emigranja, nghan, sinkope, newropatija periferali, tixkil fil-memorja, xjatika, sindrome tas-sieq irrekwieta, tregħid, emorraġija ċerebrali
<i>Rari</i>	Żieda fil-pressjoni ta' ġol kranju, konvulzjonijiet, nevrute ottika
<i>Mhux magħruf</i>	Edima ċerebrali*
<b>Disturbi fl-ghajnejn</b>	
<i>Komuni</i>	Edema ta' habbet il-ghajn, zieda fid-dmugh, emorraġija tal-konguntiva, konguntivite, ghajn tinħass xotta, vista mċajpra
<i>Mhux komuni</i>	Irritazzjoni ta' l-ghajnejn, ugigh fl-ghajnejn, edema orbitali, emorraġija fl-isklera, emorraġija fir-retina, blefarite, edema makulari
<i>Rari</i>	Katarretti, glawkoma, papilledema
<i>Mhux magħruf</i>	Emorraġija fil-vitriju*
<b>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</b>	
<i>Mhux komuni</i>	Vertigo, tisfir fil-widnejn, telf tas-smigh
<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, attack tal-qalb, infart mijokardjaku, angina pectoris, effużjoni perikardjali
<i>Mhux magħruf</i>	Perikardite*, tamponade kardjaku*
<b>Disturbi vaskulari<sup>4</sup></b>	
<i>Komuni</i>	Fwawar, emorraġija
<i>Mhux komuni</i>	Pressjoni għolja, ematoma, ematoma subdurali, kesha periferali, pressjoni baxxa, fenomenu ta' Raynaud
<i>Mhux magħruf</i>	Trombozi/embolizmu*
<b>Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali</b>	
<i>Komuni</i>	Qtugh ta' nifs, epistassi, sogħla
<i>Mhux komuni</i>	Effużjoni fil-plewra <sup>5</sup> , ugigh fil-faringi u fil-laringi, faringite
<i>Rari</i>	Ugigh 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, ugigh 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, suffejra
<i>Rari</i>	Insuffiċjenza epatika <sup>8</sup> , nekrozi epatika
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>	
<i>Komuni ħafna</i>	Edema mad-dawra ta' l-ghajnejn, dermatite/ekzema/raxx

<i>Komuni</i>	Ħakk, edema fil-wieċ, ġilda xotta, ħmura, alopeċja, tgħereq hafna matul il-lejl, reazzjoni ta' fotosensittività
<i>Mhux komuni</i>	Raxx bil-ponot, kontużjoni, żieda fl-ġħaraq, urtikarja, ekkimożi, tidbengel malajr, ipotrikożi, 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>	Dermatożi newtrofilika bid-deni akuta (sindrome ta' Sweet), telf ta' kulur fid-dwiefer, edima anġionewrotika, raxx bl-infafet, eritema multiforme, vaskulite lewkoklastika, sindrome ta' Stevens-Johnson, pustulożi ekzantematuża mifruxa akuta (AGEP), pemfigu*
<i>Mhux magħruf</i>	Sindrome ta' eritrodisasteżija palmoplantari*, keratożi lichenoid*, lichen planus*, nekrolisi tossika tal-epidermide*, raxx ikkawżat mill-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS - drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)*, psewdoporfirja*
<b>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</b>	
<i>Komuni hafna</i>	Spażmi fil-muskoli u bugħawwieġ, uġiġħ muskoluskelettrali inklużi mijalġja <sup>9</sup> , artralġja, u uġiġħ fl-ġħadam <sup>10</sup>
<i>Komuni</i>	Nefħa 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 u tal-adolexxenti*
<b>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</b>	
<i>Mhux komuni</i>	Uġiġħ renali, demm fl-awrina, insuffiċjenza renali akuta, żieda fil-frekwenza ta' l-awrina
<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, uġiġħ 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 hafna</i>	Ritenzjoni ta' fluwidi u edema, għeja
<i>Komuni</i>	Dgħjufija, deni, anasarca, dehxieta, tregħid
<i>Mhux komuni</i>	Uġiġħ 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-bieċa l-kbira kienu rrapportati mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' Imatinib. Dan jinkludi rapporti spontani ta' każijiet kif ukoll avvenimenti avversi serji minn studji li għadhom għaddejnin, programmi ta' aċċess 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 Uġiġħ ta' ras kien l-aktar komuni f' pazjenti b' GIST.
- 3 Fuq bażi ta' sena-pazjent, każijiet kardijaċi inklużi insuffiċjenza tal-qalb kongestiva dehru 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 deheru 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 deheru b'mod aktar komuni f' pazjenti b'CML trasformat u f' pazjenti b'GIST.
  - 11 Każijiet fatali kienu rrapportati f' pazjenti b'marda avanzata, infezzjonijiet severi, newtropenija severa u kondizzjonijiet serji oħra fl-istess waqt.
  - 12 Inkluz eritema nodosum.

### Anormalitajiet fit-testijiet tal-laboratorju

#### *Ematoloġija*

Fil-każ ta' CML, ċitopenji, l-aktar newtropinja u tromboċitopenja, dejjem kienu sejbiet konsistenti, f'kull studju li sar, u kien hemm anke indikazzjonijiet li l-frekwenza tagħhom kienet tiżdied meta kienu jintużaw dozi kbar ta'  $\geq 750$  mg (fl-istudju ta' fażi I). Madankollu, il-frekwenzi ta' ċitopenji deheru biċ-ċar li kienu jiddependu wkoll fuq l-istadju tal-marda, tant li l-frekwenzi ta' newtropinji 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 oġġla fil-*blast crisis* jew fil-faży l-imgħaġġla (59-64% u 44-63% fil-każijiet ta' newtropinja u tromboċitopenja, rispettivament) meta mqabbla mal-frekwenzi li wieħed kien isib fil-każijiet ta' pazjenti li tkun għada kif ġiet dijanjostikata CML fil-faży l-kronika (16.7% newtropinja u 8.9% tromboċitopenja). F'CML, fil-faży l-kronika, li kienet għada kif ġiet dijanjostikata, kien hemm newtropinja 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' newtropinja u tromboċitopenja damu medja ta' bejn 2-3 ġimġhat u minn 3 sa 4 ġimġhat, rispettivament. Dawn l-effetti s-soltu jitolqu jew bi tnaqqis fid-doża, jew inkella billi l-kura imatinib tieqaf għal ftit, biss f'xi każijiet rari għandu mnejn ikun hemm bżonn li l-kura saħansitra titwaqqaf għal kollox. F'pazjenti pedjatriċi b'CML, l-aktar tossiċitajiet frekwenti kienu ċitopenji ta' grad 3 jew 4 li jinvolvu newtropenji, tromboċitopenji u anemija. Dawn normalment isehħu fl-ewwel għadd ta' xhur tat-terapija.

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

#### *Biokimika*

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

Kien hemm xi każijiet ta' epatite ċitolitika u kolestatika u anke każijiet ta' insuffiċjenza epatika; uħud minn dawn kienu fatali, inkluz il-każ ta' pazjent li kien fuq doża 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 oġġla mid-doża terapewtika rrakkomandata hija limitata. Każi iżolati ta' doża eċċessiva b'imatinib kienu rrapportati b'mod spontanju u fil-letteratura. F'każ ta' doża eċċessiva l-pazjent għandu jiġi osservat u kura sintomatika xierqa għandha tingħata. Ġeneralment ir-riżultat irrapportat f'dawn il-każijiet kien "mar għall-aħjar" jew "f'ieq". Każijiet li kienu rrapportati fuq firxa ta' doži differenti kienu kif ġej:

#### Popolazzjoni adulta

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

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

6400 mg (doża waħda): Każ wieħed irrapportat fil-letteratura ta' pazjent wieħed li sofru minn nawseja, rimettar, uġiġh fl-addome, deni, nefha fil-wieċ, għadd imnaqqas ta' newtrofils, zieda fit-transaminases.

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

#### Popolazzjoni pedjatrika

Tifel wieħed ta' 3 snin li kien espost għal doża waħda ta' 400 mg sofru minn rimettar, dijarea u anoreksja u tifel ieħor ta' 3 snin li kien espost għal doża ta' 980 mg sofru 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: sustanza li tinpedixxi l-enzima protein-tyrosine kinase, 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-*stem 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 farmakodinamici

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-fattur taċ-ċellula staminali (stem cell factor, SCF), c-Kit, u jinpedixxi effetti fil-livell ċellulari li jkunu assoċjati ma' PDGF u 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-patoġenesi ta' MDS/MPD, HES/CEL u DFSP. Imatinib jinibixxi s-sinjalar u l-proliferazzjoni ta' ċelluli mmexxija minn PDGFR regolat hażin u attivitá ta' Abl kinase.

## Studji kliniċi fil-lewkimja majelojd kronika

L-effikaċja ta' imatinib hija bbażata fuq ir-rati ta' rispons globali ematoloġiċi u ċitogenetiċi u sopravivenza mingħajr avvanz. Hlief għal CML fil-faži kronika li kienet għadha kif ġiet dijanjostikata, ma hemm l-ebda prova b'kontroll li juru xi benefiċċju mill-aspett kliniku, bħal xi titjib fis-sintomi li għandhom x'jaqsmu mal-marda jew xi 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 aċċellerata tal-marda, lewkimji *Ph+* ohra jew b'CML fil-faži kronika iżda li waqfet qabel it-terapija interferon-alfa (IFN, interferon-alpha). Sar studju wiehed kbir, tat-tip *open-label*, multiċentriku, fuq livell internazzjonali, randomizzat fil-faži III f'pazjenti b'*Ph+* CML li kienet għadha kif ġiet dijanjostikata. Minbarra hekk, tfal u adolexxenti kienu kurati f'żewġ studji ta' faži I u wiehed ta' Faži II.

### *Faži kronika, li kienet għadha kif ġiet dijanjostikata*

Dan l-istudju fil-faži III f'pazjenti adulti qabbel il-kura ma' jew aġent waħdieni ta' Imatinib jew ma' taħlita ta' interferon-alfa (IFN) flimkien ma' cytarabine (Ara-C). Pazjenti li urew nuqqas ta' rispons (nuqqas ta' rispons ematoloġiku komplet, CHR, complete haematological response) wara 6 xhur, WBC miżjud, ebda rispons ċitogenetiku maġġuri (MCyR, major cytogenetic response) wara 24 xahar, telf ta' rispons (telf ta' CHR jew ta' MCyR) jew intolleranza severa għall-kura, thallev jgħaddu għall-fergħa alternattiva ta' kura. Fil-fergħa b'Imatinib, il-pazjenti ġew ikkurati b'400 mg kuljum. Fil-fergħa b'IFN, il-pazjenti ġew ikkurati b'doża fil-mira ta' IFN ta' 5 MIU/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.

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

residwu minimu tal-marda), hin għall-faži aċċellerata jew għal *blast crisis* u sopravivenza huma l-punti aħharin sekondarji ewlenin. Id-dejta dwar ir-rispons tidher f' Tabella 2.

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

(L-aħjar rati ta' rispons)	<b>Imatinib C</b> n=553	<b>IFN+Ara- C</b> n=553
<b>Rispons ematoloġiku</b>		
Rata CHR n (%) (56.6 %)* [95 % CI]	534 (96.6 %)* [94.7 %, 97.9 %] [52.4 %, 60.8 %]	313
<b>Rispons ċitogenetiku</b>		
Rispons maġġuri n (%) (23.3 %)* [95 % CI]	490 (88.6 %)* [85.7 %, 91.1 %] [19.9 %, 27.1 %]	129
CyR komplet n (%) (11.6 %)*	456 (82.5 %)*	64
CyR parzjali n (%) (11.8 %)	34 (6.1 %)	65
<b>Rispons molekulari**</b>		
Rispons maġġuri wara 12-il xahar (%)		153/305=50.2 %
8/83=9.6 % Rispons maġġuri wara 24 xahar (%)		73/104=70.2 %
3/12=25 % Rispons maġġuri wara 84 xahar (%)		102/116=87.9 %
3/4=75 %		
<p>* p&lt; 0.001, it-test eżatt ta' Fischer  ** il-perċentwali ta' rispons molekulari huma bbażati fuq kampjuni disponibbli  <b>Kriterji ta' rispons ematoloġiku (ir-risponsi kollha jridu jiġu kkonfermati wara ≥ 4 ġimghat):</b>  WBC &lt; 10 x 10<sup>9</sup>/l, plejtlet &lt; 450 x 10<sup>9</sup>/l, majeloċit+metamajeloċit &lt; 5 % fid-dem, l-ebda <i>blast</i> u promajeloċit fid-dem, &lt; 20 % bażofils, l-ebda involviment barra l-mudullun  <b>Kriterji ta' rispons ċitogenetiku:</b> komplet (0 % Ph+ metafazijiet), parzjali (1-35 %), minuri (36-65 %) jew minimu (66-95 %). Rispons maġġuri (0-35 %) jiġbor fih kemm risponsi kompleti kif ukoll parzjali. <b>Kriterji ta' rispons molekulari maġġuri:</b> fit-tnaqqis fid-dem fil-periferiji ta' ≥ 3 logarittmi fl-ammont ta' Bcr-Abl transcripts (imkejla b' assaġġ PCR ta' transkrittazzi inversa kwantitattiva f' hin reali) fuq linja baži standardizzata.</p>		

Ir-rati ta' rispons ematoloġiku komplet, ta' rispons ċitogenetiku maġġuri u ta' rispons ċitogenetiku komplet għall-kura tal-ewwel linja ġew stmati bl-użu tal-approċċ Kaplan-Meier, li għalih in-nuqqas ta' risponsi ġie ċċensurat wara d-data tal-aħhar eżami. Filwaqt li ntuża dan l-approċċ, ir-rati ta' risponsi kumulattivi stmati għall-kura tal-ewwel linja b' Imatinib 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 %, rispettivament.

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

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

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

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

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

#### *Faži kronika, Falliment ta' interferon*

532 pazjent adult ġew ikkurati b'doża tal-bidu ta' 400 mg. Il-pazjenti tqassmu fi tliet kategoriji ewlenin: falliment ematoloġiku (29 %), falliment ċitogenetiku (35 %), jew intolleranza għal interferon (36 %). Il-pazjenti kienu rċivew medjan ta' 14-il xahar qabel terapija b'IFN f'doži ta'  $\geq 25 \times 10^6$  IU/ġimgħa u kollha kienu fil-faži kronika tardiva, bi żmien medjan mid-dijanjozi ta' 32 xahar. Il-varjabbli ewlieni tal-effikaċja tal-istudju kienet ir-rata ta' rispons ċitogenetiku maġġuri (komplet flimkien ma' rispons parzjali, 0 għal 35 % Ph+ metafazijiet fil-mudullun).

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

#### *Faži aċċellerata*

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

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

#### *Majelojd blast crisis*

260 pazjent b' majelojd *blast crisis* kienu reklutati. 95 (37%) minnhom kienu diġà ħadu kemoterapija għall-kura tal-fażi 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 nbdew 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 tal-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-fażi kronika, bl-użu tal-istess kriterji li ntużaw fl-istudju fuq il-fażi l-aċċelerata. F'dan l-istudju, 31% tal-pazjenti kellhom reazzjoni ematoloġika (36% f'pazjenti mhux ikkurati minn qabel u 22% f'pazjenti li kienu kurati minn qabel). Ir-rata tar-rispons kienet ukoll 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' fażi I (n=10). Ir-rata ta' rispons ematoloġiku kienet ta' 70% b'tul ta' żmien ta' minn 2-3 xhur.

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

	Studju 0110 Dejta ta' 37 xahar Faži kronika, Falliment ta' IFN (n=532)	Studju 0109 Dejta ta' 40.5 xhur Faži aċċellerata (n=235)	Studu 0102 Dejta ta' 38 xhur <i>Blast crisis</i> tal- majelojd (n=260)
	% tal-pazjenti (CI <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)	Mhux applikabbli	12	5 %
Ritorn għall-faži kronika (RTC)	Mhux applikabbli	17 %	18 %
Rispons ċitogenetiku maġġuri <sup>2</sup>	65 % (61.2-69.5)	28% (22.0-33.9)	15% (11.2-20.4)
Komplet (Ikkonfermat <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 %

<sup>1</sup> **Kriterji ta' rispons ematoloġiku (ir-risponsi kollha jridu jiġu kkonfermati wara ≥ 4 ġimgħat):**  
 CHR: Studju 0110 [WBC < 10 x 10<sup>9</sup>/l, plejtelets < 450 x 10<sup>9</sup>/l, majeloċit+metamajeloċit < 5 % fid-dem, l-ebda *blast* u promajeloċit fid-dem, bażofils < 20 %, l-ebda involviment barra l-mudullun] u fi studji 0102 u 0109 [ANC ≥ 1.5 x 10<sup>9</sup>/l, plejtelets ≥ 100 x 10<sup>9</sup>/l, l-ebda *blast* fid-dem, blasts BM < 5 % u l-ebda mard barra l-mudullun]  
 NEL L-istess kriterji bħal ta' CHR iżda ANC ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/l u plejtelets ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/l (0102 u 0109 biss)  
 RTC < 15 % blasts BM u PB, < 30 % blasts+promajeloċiti BM u PB, < 20 % bażofils PB, l-ebda involviment barra l-mudullun hlief għall-involviment tal-milsa u tal-fwied.  
 BM = Mudullun, PB = demm fil-periferiji

<sup>2</sup> **Kriterji ta' rispons ċitogenetiku:**  
 Rispons maġġuri jiġbor flimkien kemm ir-risponsi kompleti kif ukoll daww parzjali: kompleti (0 % ta' metafazijiet Ph+), parzjali (1-35 %).

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

*Pazjenti pedjatriċi*

B'kollox 26-il pazjent pedjatriku ta' età ta' < 18-il sena li jew kellhom CML fil-faži l-kronika (n=11) jew kellhom CML fi *blast crisis* jew lewkimji akuti (n=15) b'Ph+ kienu rekrutati fi prova ta' faži 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' imatinib 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-faži 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-faži kronika u li ma kienux għadhom irċevew kura kienu rekrutati fi prova open-label, f'ħafna ċentri, b'fergħa waħda tal-faži II. Il-pazjenti kienu kurati b'imatinib 340 mg/m<sup>2</sup>/jum, mingħajr interuzzjonijiet jekk ma jkunx

hemm tossicità li tillimita d-doża. Il-kura b'imatinib twassal għal rispons mgħaġġel f'pazjenti pedjatriċi li kienu għadhom kif ġew dijanjostikati b'CML b'CHR ta' 78% wara 8 ġimgħat ta' terapija. Ir-rata għolja ta' CHR tkun missieħba b'żvilupp ta' rispons ċitogenetiku komplet (CCyR) ta' 65% li jaqbel mar-risultati miksuba fl-adulti. Minbarra hekk, rispons ċitogenetiku parzjali (PCyR) kien evidenti f'16% għal MCyR ta' 81%. Il-maġġoranza tal-pazjenti li kisbu CCyR żviluppaw is-CCyR bejn it-3 u l-10 xahar b'hin medjan għar-rispons bażat fuq l-istima Kaplan-Meier ta' 5.6 xhur.

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

### Provi kliniċi f'Ph+ ALL

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

Fi studju kontrollat (ADE10) ta' imatinib versus induzzjoni b'kimoterapija f'55 pazjent li kienu għadhom kif ġew dijanjostikati ta' etajiet minn 55 sena '1 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 ġimgħat ta' terapija (p=0.02). Il-pazjenti kollha rċevew imatinib u terapija konsolidata (ara Tabella 3) wara induzzjoni u l-livelli ta' bcr-abl transcripts kienu identiċi fiż-żewġ friegħi mat-8 ġimgħa. Kif mistenni mill-mod kif ġie diżenjat dan l-istudju, ma kienx hemm differenzi fit-tul taż-żmien ta' remissjoni, sopravivenza 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-risultati 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-risultati deskritti hawn fuq. Imatinib kombinat ma' induzzjoni b'kemoterapija (ara Tabella 3) wassal għal rata ta' rispons ematoloġiku komplet ta' 93% (147 minn 158 pazjenti li setgħu jkunu evalwati) u f'rata ta' rispons ċitogenetika maġġuri ta' 90% (19 minn 21 pazjenti li setgħu jkunu evalwati). Ir-rata ta' rispons molekulari komplet kienet 48% (49 minn 102 pazjenti li setgħu jkunu evalwati). Sopravivenza ħielsa mill-marda (DFS) u sopravivenza globali (OS) qabżu 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
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-faži	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-acċertament	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' sterojdi 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

### Pazjenti pedjatriċi

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

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

Blokk 1 ta' tishih (3 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-ġimghat) 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> /ġimgha, 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 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' access imwessa' mingħajr ma kienet miġbura dejta dwar ir-rispons ewlieni). Il-hin medjan għall-avvanz fil-popolazzjoni globali ta' 411 pazjent b' Ph+ ALL li jirkadi/rifrattorju kienet bejn 2.6 u 3.1 xhur, u s-sopravivenza medja globali fil-401 pazjent li setgħu jiġu evalwati kienet bejn 4.9 u 9 xhur. Id-dejta kienet simili meta kienet analizzata mill-ġdid sabiex tinkludi biss dawk il-pazjenti ta' etajiet minn 55 sena 'l fuq.

### Provi kliniċi f'MDS/MPD

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

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-β u li kienu ttrattati bi imatinib. It-23 pazjent imsieħba fir-reġistru ngħataw imatinib f'doża medja kuljum ta' 264 mg (firxa: 100 sa 400 mg) għal tul medju ta' żmien ta' 7.2 snin (firxa minn 0.1 sa 12.7 snin). Minħabba n-natura ta' osservazzjoni ta' dan ir-reġistru, 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 pubblikazzjoni. 21 pazjent kienu kurati b'imatinib 400 mg kuljum, waqt it-3 pazjenti l-oħra irċevew doži aktar baxxi. Fi ħdax-il pazjent, tibdil fil-gene PDGFR kien misjub, 9 minnhom kisbu CHR u 1 PHR. L-etajiet ta' dawn il-pazjenti kienu bejn 2 u 79 sena. F'pubblikazzjoni reċenti tagħrif agġornat minn 6 minn dawn il-11 il-pazjent ħabbar li dawn il-pazjenti kollha baqgħu taħt kontroll (medda bejn 32-38 xahar). L-istess pubblikazzjoni rappurtat dejta fuq żmien twil ta' follow-up minn 12 pazjenti b'MDS/MPD b'tibdil fil-gene PDGFR (5 pazjenti minn studju B2225). Dawn il-pazjenti irċevew imatinib għal medjan ta' 47 xahar (medda 24 jum-60 xahar). F'6 minn dawn il-pazjenti, il-follow-up issa jaqbeż l-4 snin. Hdx il-pazjent kisbu CHR malajr, għaxra kellhom fejqan għal kollox mill-abnormalitajiet ċitogenetiċi u tnaqqis jew tneħħija tat-transcripts ta' fużjoni kif imkejla mill-RT-PCR. Risponsi ematoloġiċi 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' imatinib f'pazjenti li ma jkollhomx traslokazzjoni ġeneralment ma tirriżulta fl-ebda titjeb.

M'hemmx provi kkontrollati fost pazjenti pedjatriċi b'MDS/MPD. Kienu rappurtati 5 pazjenti b'MDS/MPD b'assoċjazzjoni ma' riarranġamenti tal-gene PDGFR f'4 pubblikazzjonijiet. L-età ta' dawn il-pazjenti kienet minn 3 xhur sa 4 snin u imatinib ingħata f'doża ta' 50 mg kuljum jew f'doži li jvarjaw minn 92.5 sa 340 mg/m<sup>2</sup> kuljum. Il-pazjenti kollha kellhom rispons ematoloġiku, rispons ċitogenetiku u/jew rispons kliniku sħiħ.

### Provi Kliniċi f'HES/CEL

Prova klinika waħda open label, f'ħafna ċentri, ta' Fażi II (studju B2225) kien imwettaq billi imatinib kien ittestjat f'popolazzjonijiet diversi ta' pazjenti li jsofru minn mard li jheddu l-ħajja assoċjati ma' Abl, Kit jew PDGFR proteini tyrosine kinases. Dan l-istudju kien jinkludi 14 pazjenti b'HES/CEL li kienu trattati b'imatinib minn 100 mg sa 1,000 mg kuljum. 162 pazjent ieħor b'HES/CEL, rappurtati f'35 rapporti ta' każijiet u serje ta' każijiet li ġew pubblikati irċevew imatinib b'doži bejn 75 mg sa 800 mg kuljum. Abnormalitajiet ċitogenetiċi kienu evalwati f'117 mill-popolazzjoni kollha ta' 176 pazjent. F'61 minn dawn il-117 pazjent FIP1L1-PDGFRα fusion kinase kien identifikat. Erba' pazjenti oħra instabu positivi għal FIP1L1-PDGFRα f'3 rapporti oħra li ġew pubblikati. Il-65 pazjenti kollha li kienu positivi għal FIP1L1-PDGFRα fusion kinase kisbu CHR li nżamm għal xhur (medda bejn 1+ sa 44+ xhur ċensurati fil-ħin meta ġew rappurtati). Hekk kif rappurtat f'pubblikazzjoni riċenti,

21 minn dawn is-65 pazjent kisbu wkoll remissjoni kompleta molekulari b' follow-up medju ta' 28 xahar (medda 13-67 xahar). L-etajiet ta' dawn il-pazjenti kienu bejn 25 u 72 sena. Minbarra hekk, titjeb fis-sintomologija u abnormalitajiet ohrajn fil-funzjoni hazina tal-organi kienu rappurtati mill-investigaturi fir-rapporti ta' dawn il-każijiet. Titjeb kienu rappurtati fis-sistemi kardijaċi, nervużi, ġilda/tessut ta' taht 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' riarrangamenti tal-gene PDGFR fi 3 pubblikazzjonijiet. L-età ta' dawn il-pazjenti kienet minn sentejn sa 16-il sena u imatinib ingħata f'doża ta' 300 mg/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 shih.

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

Sar studju wieħed ta' fażi II, open-label, randomizzat, mingħajr kontroll, u multinazzjonali f'pazjenti li kellhom tumuri tal-istroma gastro-intestinali (GIST) li ma setgħux jitneħħew b'operazzjoni jew inkella li kienu malinni u metastatiċi. F'dan l-istudju 147 pazjent ġew rekrutati u mqasma b'mod randomizzat 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 setax jitneħħa b'operazzjoni u/jew inkella li kien metastatiku. Bħala rutina, kienu dejjem isiru testijiet tal-immunoistokimika b'anti-korpi Kit (A-4502, anti-serum poliklonali tal-fenek, 1;100; Korporazzjoni DAKO, Carpinteria, CA) skont analiżi permezz ta' metodu ta' kumpless magħmul minn avidin-biotin-peroxidase wara li jkun irkuprat l-antigen.

L-evidenza primarja tal-effikaċja kienet ibbażata fuq rati ta' rispons oġġettivi. It-tumuri riedu jkunu jistgħu jitkejlu f'mill-inqas sit wieħed tal-marda u l-karatterizzazzjoni tar-rispons 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 komplut	1 (0.7)
Rispons parzjali	98 (66.7)
Marda stabbli	23 (15.6)
Marda progressiva	18 (12.2)
Mhux evalwabbli	5 (3.4)
Mhux magħruf	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 tal-analiżi li saret fl-intervall kisbu rispons parzjali b'kura itwal (medjan tal-follow-up 31 xahar). Iż-żmien medjan għar-rispons kien ta' 13-il ġimgħa (95% C.I. 12– 23). Iż-żmien medjan għall-falliment tal-kura f'dawk li wrew rispons kien ta' 122 ġimgħa (95% C.I. 106-147), filwaqt li fil-popolazzjoni globali tal-istudju kienet 84 ġimgħa (95% C.I. 71-109). Il-medjan tas-sopravivenza globali ma ntlahaqx. L-istima Kaplan-Meier għas-sopravivenza wara 36 xahar ta' follow-up hija 68%.

F'żewġ studji kliniċi (studju B2222 u studju bi grupp intern S0033), id-doża ta' imatinib kienet miżjuda għal 800 mg kuljum fil-pazjenti li kienu għaddejnin tajjeb bid-doži aktar baxxi ta' 400 mg u 600 mg kuljum. 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 zieda fid-doża b'benefiċċju kliniku globali ta' 26%. Mit-tagħrif ta' sigurtà disponibbli, zieda fid-doża għal 800 mg kuljum f'pazjenti li kienu għaddejnin

tajjeb bid-doži aktar baxxi ta' 400 mg u 600 mg kuljum ma tidhirx li taffettwa l-profil ta' sigurtà ta' imatinib.

### Studji kliniċi b'GIST awżiljari

Fl-ambjent awżiljari, imatinib 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 kienu fuq medda bejn it-18 u l-91 sena. Il-pazjenti li kienu inklużi kellhom dijanjosi istoloġika ta' GIST primarju li kien jesprimi l-proteina Kit permezz ta' immunokimika u d-daqs tat-tumur ta'  $\geq 3$  ċm fl-akbar kejl, bi tneħħija għalkollox ta' GIST primarju b'operazzjoni fi żmien 14-70 jum qabel ma nkitbu. Wara t-tneħħija b'operazzjoni ta' GIST primarju, il-pazjenti ġew randomizzati għal waħda miż-żewġ fergħat: imatinib b'doża ta' 400 mg/jum jew placebo li jaqbel għal sena.

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

Imatinib tawwal b'mod sinifikanti l-RFS, b'75% tal-pazjenti li ma reġax kellhom il-marda fit-38 xahar fil-grupp ta' imatinib vs. 20 xahar fil-grupp bi placebo (95% CIs, [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 imatinib (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 tal-GIST primarju tagħhom kien stmat b'mod retrospettiv fuq bażi tal-fatturi pronjostiċi li ġejjin: daqs tat-tumur, indiċi mitotiku, post fejn qiegħed it-tumur. Data dwar indiċi mitotiċi kienet disponibbli għal 556 mill-popolazzjoni ta' 713-il pazjent mill-popolazzjoni ta' intenzjoni li tiġi kkurata (ITT). Ir-riżultati tal-analiżi tas-sottogrupp skont il-klassifikazzjonijiet tar-riskju tal-Istituti Nazzjonali tas-Saħħa tal-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-analiżi ta' RFS permezz tal-klassifikazzjonijiet tar-riskju NIH u AFIP**

Kriterji tar-riskju	Livell ta' Riskju	% ta' pazjenti	Nru. ta' avvenimenti Nru. ta' pazjenti Imatinib vs placebo	Proporzjon globali ta' periklu (95%CI)*	Rati ta' RFS (%)	
					12-il xahar	24 xahar
					Imatinib vs placebo	Imatinib 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 shiħ fejn pazjenti ġew segwiti wara l-kura; NE – Ma jistax jiġi stmat

Studju ieħor multiċentriku, open label, ta' fażi III (SSG XVIII/AIO) qabbel 400 mg/jum imatinib matul kura ta' 12-il xahar kontra 36 xahar ta' kura f'pazjenti wara tneħħija b'operazzjoni ta' GIST u wieħed minn dawn li ġejjin: dijametru tat-tumur > 5 cm u l-għadd mitotiku > 5/50 high power fields (HPF); jew dijametru tat-tumur > 10 cm u kwalunkwe għadd mitotiku jew tumur ta' kull daqs bl-għadd mitotiku > 10/50 HPF jew tumuri li nfaqgħu fil-kavità peritonali. Kien hemm b'kollox 397 pazjent li taw il-permess u ġew randomizzati għall-istudju (199 pazjent fil-grupp ta' 12-il xahar u 198 pazjent fil-grupp tas-36 xahar), bl-età medjana ta' 61 sena (firxa ta' bejn 22 u 84 sena). Iż-żmien

medjan għall-follow-up kien ta' 54 xahar (mid-data tar-randomizzazzjoni sad-data meta waqfet tingabar id-dejta), b'total ta' 83 xahar bejn l-ewwel pazjent randomizzat u d-data meta waqfet tingabar id-dejta.

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

Sitta u tletin (36) xahar ta' kura b'imatinib tawlet b' mod sinifikanti l-RFS meta mqabbel mat-12-il xahar ta' kura b'imatinib (bil-Proporzjoni ta' Periklu (HR) Totali = 0.46 [0.32, 0.65], p<0.0001) (Tabella 8, Figura 1).

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

Aktar dewmien fil-kura (> 36 xahar) jista' jittardja l-bidu ta' aktar rikorrenzi; madankollu l-impatt ta' dan is-sejbiet dwar is-sopravivenza globali jibqa' mhux magħruf.

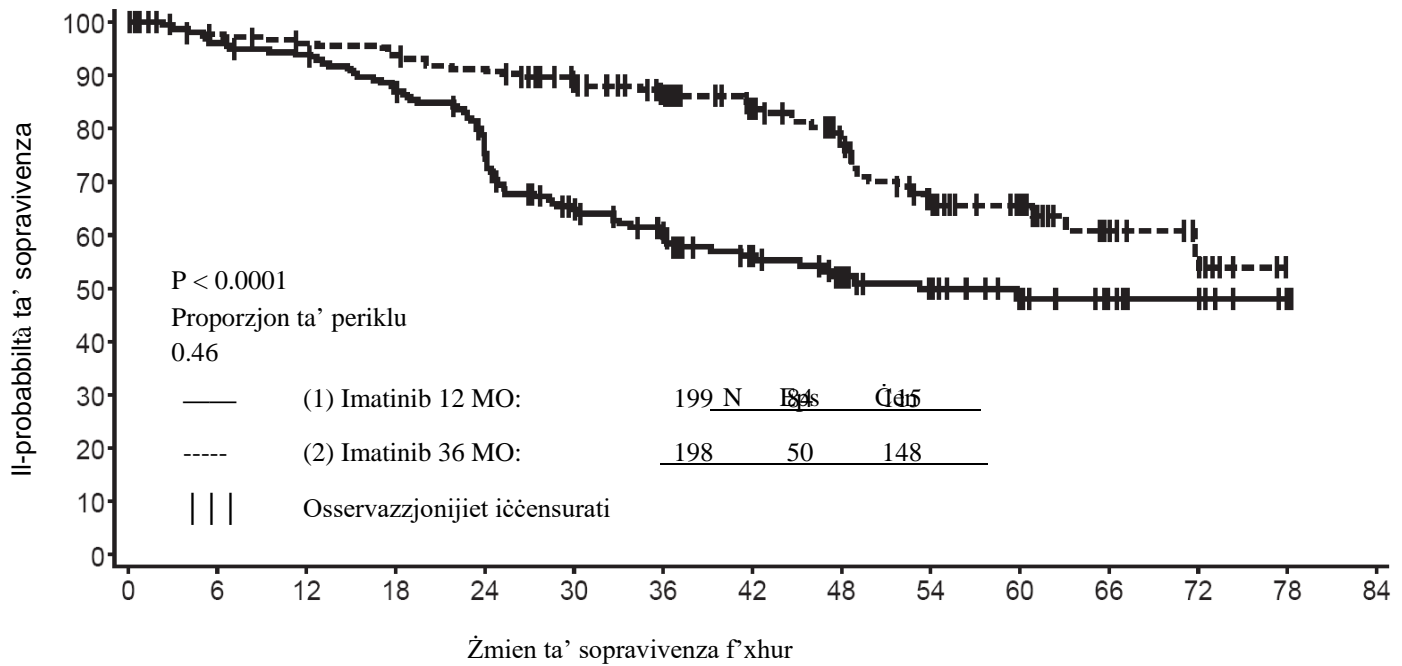
L-għadd totali ta' mwiet kien ta' 25 għall-grupp ta' 12-il xahar kura u ta' 12 għall-grupp ta' 36 xahar kura.

Il-kura b'imatinib għal 36 xahar kienet superjuri għall-kura ta' 12-il xahar fl-analizi tal-ITT, li tinkludi l-istudju tal-popolazzjoni sħiħa. F'analizi ppjanata ta' sottogrupp permezz tat-tip ta' mutazzjoni, l-HR għar-RFS għal 36 xahar ta' kura għal pazjenti b' mutazzjonijiet ta' exon 11 kien 0.35 [95% CI: 0.22, 0.56]. Ma jistgħu jifasslu l-ebda konklużjonijiet għal sottogruppi ta' mutazzjoni li huma l-inqas komuni minhabba l-għadd żgħir ta' avvenimenti osservati.

**Tabella 8 Kura ta' 12-il xahar u 36 xahar b'Imatinib (Prova SSGXVIII/AIO)**

	<b>Grupp ta' kura ta' 12-il xahar %(CI)</b>	<b>Grupp ta' kura ta' 36 xahar %(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)

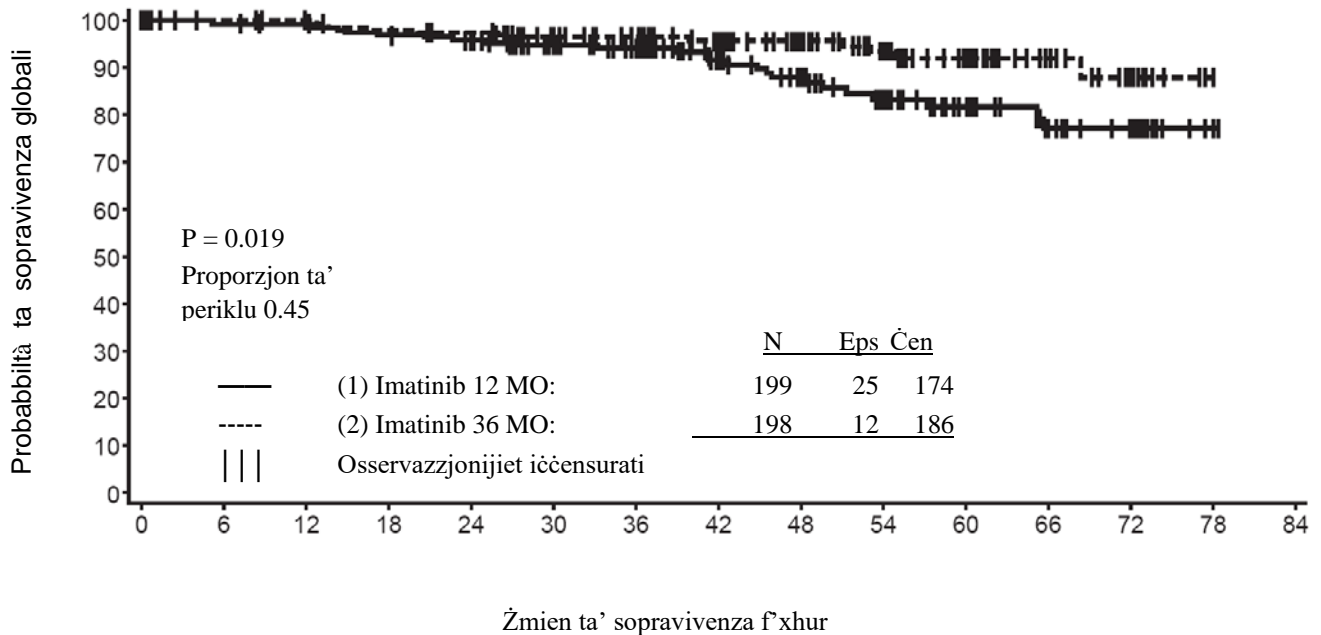
**Figura 1 L-istimi Kaplan-Meier għall-punt aħhari primarju ta' sopravivenza minghajr rikorrenza (popolazzjoni ITT)**



F'riskju: Avvenimenti

- (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 għas-sopravivenza globali (popolazzjoni ITT)**



F'riskju :

Avvenimenti

(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'GIST pożittiv għal c-Kit. Kienu rrapportati sbatax-il pazjent (17) b'GIST (b' mutazzjonijiet Kit u 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 awżiljari kif ukoll metastatiċi f'dożi li jvarjaw minn 300 sa 800 mg kuljum. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti pedjatriċi kkurati għal GIST ma kellhomx dejta li tikkonferma mutazzjonijiet c-kit jew PDGFR li setgħu wasslu għal riżultati kliniċi mħawdin.

### 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'imatinib 800 mg kuljum. L-etajiet tal-pazjenti kienu bejn 23 u 75 sena; DFSP kien metastatiku, reġa' ħareġ fil-post wara li kien tneħħa b'operazzjoni, u kien meqjus li aħjar ma jergax issir operazzjoni oħra ta' tneħħija fil-hin tad-dhul fl-istudju. L-evidenza primarja tal-effikaċja kienet bażata fuq rati ta' rispons ogġettivi. Mit-12-il pazjent reklutat, 9 wrew rispons, wiehed komplet u 8 parzjali. Wara, tlieta minn dawk li wrew rispons parzjali tneħħitilhom il-marda permezz ta' operazzjoni. It-terapija fi studju B2225 damet medja ta' 6.2 xhur, l-aktar li damet kienet 24.3 xhur. 6 pazjenti oħra b'DFSP kurati b'imatinib kienu 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) imatinib kuljum. Il-pazjent pedjatriku rċieva 400 mg/m<sup>2</sup>/kuljum, u wara kien miżjud għal 520 mg/m<sup>2</sup>/kuljum. 5 pazjenti wrew rispons, 3 komplet u 2 parzjali. Il-tul medjan tat-terapija tal-pubblikazzjoni kien iwarja bejn 4 ġimgħat u aktar minn 20 xahar. It-translokazzjoni t(17:22)(q22;q13), jew il-prodott tal-gene tiegħu, instab fil-pazjenti kollha li wrew rispons għall-kura b'imatinib.

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 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 sħiħ.

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

### Il-farmakokinetiċi ta' imatinib

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

### Assorbiment

Il-biodisponibilità assoluta medja għal imatinib hija ta' 98%. Il-varjabilità minn pazjent għall-ieħor tal-livelli tal-AUC ta' imatinib fil-plażma wara li tkun ingħatat doża mill-ħalq, kienet kbira. Meta ingħata fl-istess hin ma' ikla li kien fiha hafna xaħam, ir-rata li biha imatinib ġie assorbit tnaqqset b'ammont minimu (tnaqqis bi 11% fis-C<sub>max</sub> u titwil tat-t<sub>max</sub> 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 mal-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 oriġinali. L-AUC tal-plażma għal dan il-metabolu kienet biss 16% tal-AUC għal imatinib.

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

Ir-riżultati *in vitro* wrew li CYP3A4 kienet l-enzima prinċipali fil-bniedem tat-tip P450 li tikkatalizza l-biotrasformazzjoni ta' imatinib. Minn fost għadd ta' medikazzjonijiet li jistgħu jingħataw fl-istess hin (acetaminophen, aciclovir, allopurinol, amphotericin, cytarabine, erythromycin, fluconazole, hydroxyurea, norfloxacin, penicillin V), kienu biss erythromycin ( $IC_{50}$  50  $\mu$ M) u fluconazole ( $IC_{50}$  118  $\mu$ M) li inibixxew il-metaboliżmu ta' imatinib b'mod li seta' kellu xi rilevanza 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 hin 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 żmien 7 ijiem fl-ippurġar (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-ippurġar) u l-bqija kienu tneħħew bhala sustanzi li jirriżultaw mill-metaboliżmu.

### Farmakokinetiċi tal-plażma

Wara li l-mediċina ngħatat mill-ħalq lil numru ta' voluntiera li kienu f'saħħithom, it- $t_{1/2}$  kien ta' bejn wieħed u ieħor 18-il siegħa, u dan jissuġerixxi li doża ta' darba kuljum hija xierqa. 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 f'livelli fissi, kien 1.5-il darba ogħla minn dak li ġie osservat f'pazjenti b'CML li kienu fuq l-istess doża (400 mg kuljum). Skont analiżi farmakokinetika preliminari tal-popolazzjoni f'pazjenti b'GIST, jidher li kien hemm tlett varjanti (albumina, WBC, u bilirubina) li kellhom relazzjoni mal-farmakokinetiċi ta' imatinib li kienet statistikament sinifikanti. Tnaqqis fil-livell ta' albumina rriżulta fi tnaqqis fit-tneħħija ( $CL/f$ ); u livelli ogħla 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, jidher li metastasi fil-fwied setgħet potenzjalment twassal għal tnaqqis fil-funzjoni tal-fwied u allura għal tnaqqis fil-metaboliżmu.

### Farmakokinetiċi tal-popolazzjoni

Skont analiżi tal-farmakokinetiċi tal-grupp ta' pazjenti b'CML, kien hemm effett żgħir tal-età fuq il-volum ta' distribuzzjoni (zieda ta' 12% f' pazjenti li għandhom > 65 sena). Dan l-effett mhux maħsub 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 u fl-adolessenti

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 fit-tfal u fl-adolessenti 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-mediċina 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 daww f'pazjenti adulti li ngħataw 400 mg jew 600 mg imatinib darba kuljum.

#### Indeboliment fil-funzjoni tal-organi

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

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

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

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

Studji fuq l-effett tossiku minn doži ripetuti wrew xi tibdil ematologiku, ħafif 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-mediċina fil-firien u fil-klieb. Kien hemm żidiet żgħar għal moderati fil-livelli tat-transaminases u kien hemm xi tnaqqis żgħir fil-livelli tal-kolesterol, tat-triglycerides, proteini totali, u tal-albumina fiż-żewġ speċi. Ma kienx hemm tibdil isto-patologiku fil-fwied tal-far. Fi klieb li kienu kurati għal ġimghatejn kien hemm effett tossiku qawwi fuq il-fwied, b'zieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied, nekrozi taċ-ċelluli tal-fwied, nekrozi tat-tubu tal-bajl, u iperplażja tat-tubu tal-bajl.

F'xadini li kienu ħadu l-kura għal ġimghatejn kien hemm effett tossiku fuq il-kliewi, b'mineralizzazzjoni fokali u twessigh tat-tubi ż-żgħar tal-kliewi u nefrozi tubulari. Kien hemm żidiet fil-livelli tan-nitroġenu tal-ureja fid-demmu u tal-kreatinina f'ħafna minn dawn l-animali. Fil-firien, kien hemm iperplażja tal-epitelju transizzjonali fil-papilla renali u fil-bużżejqa tal-awrina meta ntuzaw

doži ta'  $\geq 6$  mg/kg fl-istudju li sar fuq 13-il ġimgħa, mingħajr ma kien hemm xi tibdil fil-parametri tas-serum jew tal-awrina. Kien hemm rata oghla ta' infezzjonijiet opportunistiċi meta imatinib ingħata fit-tul.

Fi studju li sar fuq ix-xadini, fuq 39-il ġimgħa, ma ġiex stabbilit in-NOAEL (livell fejn ma jkunux osservati effetti avversi), bl-aktar doża baxxa ta' 15 mg/kg, li tiġi bejn wieħed u ieħor terz tal-ogħla doża possibbli fil-bniedem li hija 800 mg jekk wieħed 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 jhżienu.

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

Fi studju fuq il-fertilità, f'firien ta' sess maskili li ngħataw il-medicina għal 70 jum qabel ma tgħammru, irriżulta li kien hemm tnaqqis fil-piż tat-testikoli u tal-epididimu u anke tnaqqis fil-perċentwal ta' sperma b'mobilità tajba, meta ntużat doża ta' 60 mg/kg, li hi bejn wieħed u ieħor ekwivalenti għall-ogħla doża klinika possibbli ta' 800 mg/jum, jekk wieħed 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 tal-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 hajjin. 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-vagina f'dak il-grupp li ha doża ta' 45 mg/kg/jum u dan ġara jew fl-14-il jum jew fil-15-il jum tat-tqala. Bl-istess doża, n-numru ta' wild li twieldu mejtin kif ukoll in-numru ta' dawk li mietu fil-jiem bejn 0-4 wara t-twelid, kienu oghla. B'doża tal-istess livell, il-piżijiet medji tal-wild 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 hajjin 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 tal-ogħla doża possibbli fil-bniedem, li hija 800 mg).

Imatinib kellu effett teratoġeniku fil-far, meta ngħata fiż-żmien l-organogenesi f'doži ta'  $\geq 100$  mg/kg, li jiġu bejn wieħed u ieħor ekwivalenti għall-ogħla 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 tal-għadam tal-ġbin u assenza tal-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-ktabbir, dewmien fil-ftuħ vaginali u s-separazzjoni tal-prepuzju kienu osservati f'madwar 0.3 sa darbtejn l-esponiment pedjatriku medju fl-ogħla 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-ogħla doża rakkomandata ta' 340 mg/m<sup>2</sup>.

Fi studju dwar l-effett kanċeroġenu fil-far li dam sentejn, meta imatinib ingħata 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 bhala il-kawża prinċipali tal-mewt jew għax kellhom jinqatlu. L-organi li ntlqatu b' tibdil neoplastiku kienu l-kliewi, il-bużżieqa tal-awrina, l-uretra, il-glandoli prepuzzjali u tal-klitoris, l-imsaren iż-żgħar, il-glandoli tal-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 tal-esponiment ta' kuljum fil-bniedem (bażat fuq l-AUC) b' 400 mg/jum jew 800 mg/jum, rispettivament, u 0.4-il darba l-esponiment fit-tfal u fl-adolexxeni (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 tal-awrina u papilloma tal-uretra, l-adenokarċinomi tal-imsaren, l-adenomi tal-glandoli paratajrojd, it-tumuri benini u malinni tal-mudullun tal-glandoli adrenali u tal-papillomi/karċinomi tal-istonku mingħajr il-glandoli 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 u fl-adolexxenti (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 għewx iċċarati.

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

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

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Il-qalba tal-pillola

Hypromellose 6 cps (E464)  
Microcrystalline cellulose pH 102  
Crospovidone  
Silica colloidal, anhydrous  
Magnesium stearate

#### Il-kisja tal-pillola

Hypromellose 6 cps (E464)  
Talc (E553b)  
Polyethylene glycol  
Iron oxide, yellow (E172)  
Iron oxide, red (E172)

### **6.2 Inkompatibiltajiet**

Mhux applikabbli.

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

Sentejn.

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

Folji tal-PVC/PVdC/Alu

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

#### Folji Alu/Alu

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn hażna speċjali.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

L-ebda htigijiet speċjali.

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanja

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

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

EU/1/13/845/001-004  
EU/1/13/845/005-008  
EU/1/13/845/015-019  
EU/1/13/845/023-027

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

EU/1/13/845/009-011

EU/1/13/845/012-014  
EU/1/13/845/020-022  
EU/1/13/845/028-030

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 01 ta' Lulju 2013

Data tal-aħħar tiġdid: Id-19 ta' April 2018

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

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott 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**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

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

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

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

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

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

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

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

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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



**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

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

**KARTUNA GHALL-FOLJA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Imatinib Accord 100 mg pilloli miksija b'rita

Imatinib

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

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

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

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

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

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

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

Uża biss kif jghidlek it-tabib.

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

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

Għall-folji tal-PVC/PVdC/Alu

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

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

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanja

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

EU/1/13/845/001-004  
EU/1/13/845/005-008  
EU/1/13/845/015-019  
EU/1/13/845/023-027

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Imatinib Accord 100 mg

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

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

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

PC:  
SN:  
NN:

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

**Folja**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Imatinib Accord 100 mg pilloli miksija b'rita

Imatinib

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

Accord

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

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

**KARTUNA GHALL-FOLJA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Imatinib Accord 400 mg pilloli miksija b'rita

Imatinib

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

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

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

10 pilloli miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

90 pillola miksija b'rita

30x1 pillola miksija b'rita

60x1 pillola miksija b'rita

90x1 pillola miksija b'rita

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

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

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

Uża biss kif jgħidlek it-tabib.

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

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

Għall-folji tal-PVC/PVdC/Alu

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

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

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanja

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

EU/1/13/845/009-011  
EU/1/13/845/012-014  
EU/1/13/845/020-022  
EU/1/13/845/028-030

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Imatinib Accord 400 mg

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

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

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

PC:  
SN:  
NN:

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

**Folja**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Imatinib Accord 400 mg pilloli miksija b'rita

Imatinib

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

Accord

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**



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

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

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

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

Imatinib

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu 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 effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

### **F'dan il-fuljett:**

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

### **1. X'inhu Imatinib Accord u għalxiex jintuza**

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

### **Imatinib Accord huwa kura għall-adulti u t-tfal u l-adolessenti għal:-**

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

### **Imatinib Accord huwa kura f'adulti għal:-**

- **Mard majelodisplastiku/majeloproliferattiv (MDS/MPD).** Dawn huma grupp ta' mard tad-demm li bihom iċ-ċelluli tad-demm jibdedw jtkattru mingħajr kontroll. Imatinib Accord jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli f'xi sottotipi ta' dawn il-mard.
- **Sindrome iperezinofilika (HES) u/jew Lewkimja ezinofilika kronika (CEL).** Dawn huma mard tad-demm li bihom ftit miċ-ċelluli bojod tad-demm (li jissejhu ezinofils) jibdedw jtkattru mingħajr kontroll. Imatinib Accord jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli f'xi sottotipi ta' dawn il-mard.
- **Tumuri fl-istroma gastro-intestinali (GIST).** GIST huwa kanċer tal-istonku u tal-imsaren. Dan jiġi minn tkattir bla kontroll taċ-ċelluli 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 jtkattru mingħajr kontroll. Imatinib Accord jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli.

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

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

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

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

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

### Tihux Imatinib Accord

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

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

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

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Imatinib Accord:

- jekk tbatu jew kont xi darba tbatu minn problemi fil-fwied, fil-kliewi jew fil-qalb.
- jekk qed tiehu l-medicina b'levothyroxine minhabba li tnehhietlek it-tajrojd.
- jekk qatt kellek jew jekk issa jista' jkun li għandek l-infezzjoni tal-epatite B. Dan minhabba li Imatinib Accord jista' jwassal sabiex epatite B jerga' jiġi attiv, u f'xi każijiet dan jista' jkun fatali. Il-pazjenti ser jiġu ċċekjati bir-reqqa mit-tabib tagħhom għal sinjali ta' din l-infezzjoni qabel ma tibda l-kura.
- jekk ikollok tbengil, fsada, deni, għeja u konfużjoni meta tiehu Imatinib Accord, 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 Imatinib Accord.**

Inti tista' ssir sensitiv għax-xemx waqt li qed tiehu Imatinib Accord. Importanti li tghatti 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 b'Imatinib Accord, għid lit-tabib tiegħek minnufih** jekk iżżid malajr hafna fil-piż. Imatinib Accord jista' jikkawża ż-żamma ta' fluwidi fil-ġisem tiegħek (żamma severa ta' fluwidi).

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

### Tfal u adolexxenti

Imatinib Accord huwa wkoll kura għal tfal u adolexxenti b'CML. M'hemmx esperjenza fi tfal u adolexxenti taht is-sentejn li jsufri b'CML. Hemm esperjenza limitata fi tfal u f' adolexxenti li jsufri minn Ph-pożittiva ALL u esperjenza limitata hafna fi tfal u f' adolexxenti b'MDS/MPD, DFSP, GIST u HES/CEL.

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

### Medicini oħra u Imatinib Accord

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

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

### **Tqala, treddiġ 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.
- Imatinib Accord mhux irrakkomandat għal waqt it-tqala sakemm ma jkunx hemm bżonn ċar minhabba li jista' jagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek. It-tabib tiegħek ser jiddiskuti r-riskji possibbli bl-użu ta' Imatinib Accord waqt it-tqala.
- Nisa li jistgħu jorġu tqal għandhom jingħataw parir sabiex jużaw miżuri ta' kontraċezzjoni effettivi meta jkunu qed jirċievu l-kura u għal 15-il ġurnata wara li jintemm it-trattament.
- M'għandekx tredda' meta tkun qed tieħu Imatinib Accord u għal 15-il ġurnata wara li jintemm it-trattament, minhabba li jista' jagħmel il-ħsara lit-tarbija tiegħek.
- Pazjenti mħassba dwar il-fertilità meta qed jingħataw kura b'Imatinib Accord għandhom jikkonsultaw mat-tabib tagħhom.

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

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

## **3. Kif għandek tieħu Imatinib Accord**

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

Madanakollu, dejjem għandek 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.

Tieqafx milli tieħu Imatinib Accord 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 Imatinib Accord**

#### **Użu fl-adulti**

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

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

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

- **Jekk qed tirċievi kura għal Ph-pożittiva ALL**  
Id-doża tal-bidu hija ta' 600 mg li għandha tittiehed bħala 6 pilloli ta' 100 mg jew pillola waħda ta' 400 mg flimkien ma' 2 pilloli ta' 100 mg **darba** kuljum.
- **Jekk qed tirċievi kura għal MDS/MPD**  
Id-doża tal-bidu hija ta' 400 mg li għandha tittiehed bħala 4 pilloli ta' 100 mg jew pillola waħda ta' 400 mg **darba** kuljum.
- **Jekk qed tirċievi kura għal HES/CEL**  
Id-doża tal-bidu hija ta' 100 mg li għandha tittiehed bħala pillola waħda ta' 100 mg **darba** kuljum. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jżid id-doża għal 400 mg, li għandha tittiehed bħala 4 pilloli ta' 100 mg jew pillola waħda ta' 400 mg **darba** kuljum, skont kif ikun ir-rispons tiegħek għall-kura.
- **Jekk qed tirċievi kura għal DFSP**  
Id-doża hija ta' 800 mg kuljum (li għandha tittiehed bħala 4 pilloli ta' 100 mg jew pillola waħda ta' 400 mg filgħodu u 4 pilloli ta' 100 mg jew pillola waħda ta' 400 mg filgħaxija).

### Użu fit-tfal u fl-adolessenti

It-tabib għandu jgħidlek in-numru ta' pilloli ta' Imatinib Accord li għandek tagħti lit-tifel jew tifla tiegħek. L-ammont ta' Imatinib Accord jiddependi mill-kundizzjoni tat-tifel jew tifla, mill-piż u t-tul ta' ġismu/ġisimha. Id-doża totali kuljum fit-tfal u fl-adolessenti 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 Imatinib Accord

- **Hu Imatinib Accord mal-ikel.** Dan jgħinek tiproteġi ruħek minn problemi fl-istonku meta tieħu Imatinib Accord.
- **Ibla' l-kapsula sħiħa b'tazza ilma kbira.**

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

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

### Kemm iddum tieħu Imatinib Accord

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

### Jekk tieħu Imatinib Accord aktar milli suppost

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

### Jekk tinsa tieħu Imatinib Accord

- Jekk tinsa tieħu doża, hudha hekk kif tiftakar. Madanakollu, jekk ikun kważi wasal il-ħin għad-doża ta' wara, aqbeż id-doża li tkun insejt tieħu.
- Imbagħad kompli bl-iskeda normali tiegħek.

- M'għandekx tieħu doħa doppja biex tpatti għal kull doħa 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 sekondarji possibbli

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

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

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

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

**Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa pazjent wieħed minn kull 100) **jew rari** (jistgħu jaffettwaw sa pazjent wieħed 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 jisfaru (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, johorġu 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'kemmm tagħmel awrina, iħossok 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-dirġħajn jew il-wiċċ, tbatu biex titkellem, telf mis-sensi f'salt wieħed (sinjali ta' disturbi tas-sistema nervuża bħalma huma fsada jew nefħa fl-għadam tar-ras/fil-moħħ).
- Ġilda pallida, thoss l-għeja u qtugħ 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 innemnim 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 abnormali (sinjali ta' bidla fl-ammont ta' potassium fid-demmm tiegħek).
- Tbengil.

- Uġiġh fl-istonku u jhossok ma tiflaħx (nawsja).
- Spażmi fil-muskoli bid-deni, awrina hamra fil-kannella, uġiġh jew dgħufija fil-muskoli tiegħek (sinjali ta' disturb fil-muskoli).
- Uġiġh pelviku xi kultant flimkien ma' nawżea u rimettar bi fsada vaginali mhux mistennija, sensazzjoni ta' sturdament jew hażin hażin minhabba tnaqqis fil-pessjoni tad-demem (sinjali ta' disturb fl-ovarji jew fil-ġuf tiegħek).
- Nawsja, qtugħ ta' nifs, taħbit tal-qalb irregolari, awrina mċajpra, għeja 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-demem).
- Emboli fil-vini ż-żgħar (mikroangjopatija trombotika).

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

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

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

### **Effetti sekondarji oħra jistgħu jinkludu**

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

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

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

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa pazjent wieħed minn kull 10)

- Anoressija, nuqqas fil-piż jew tibdil fis-sens tat-togħma.
- Thossok sturdut jew mingħajr saħha.
- 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.
- Ĥakk.
- Jiħfieflek jew jaqalek xagħrek b'mod mhux tas-soltu.
- Tnemnim tal-idejn jew is-saqajn.
- Ulċeri fil-ħalq.
- Uġiġh u nefha fil-ġogi.
- Ĥalq xott, ġilda xotta jew l-għajn tinħass xotta.
- Żieda jew tnaqqis fis-sensittività tal-ġilda.
- Fwawar tas-šhana, dehriet jew ħruġ ta' għaraq matul il-lejl.

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

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

- Soghla, mniefer inixxi jew miżdud, sensazzjoni ta' toqol jew uġiġ meta tagħfas il-parti 'l fuq mill-ġhajnejn jew mal-ġnub tal-immieher, kongestjoni tal-immieher, tagħtas, uġiġ fil-grizmejn, b'uġiġ ta' ras jew mingħajr (sinjali ta' infezzjoni fil-passaġġ ta' fuq tan-nifs).
- Uġiġ ta' ras qawwi bħal uġiġ pulsanti jew sensazzjoni pulsanti, normalment fuq naħa waħda tar-ras akkumpanjat minn nawsja, rimettar u sensitività għad-dawl jew hsejjes (sinjali ta' emigranja).
- Sintomi jixbħu l-influenza.
- Uġiġ jew sensazzjoni ta' hruq meta tghaddi l-awrina, zieda fit-temperatura tal-ġisem, uġiġ fiż-żaqq jew il-parti pelvika, awrina tagħti fl-aħmar jew kannella jew imdardra (sinjali ta' infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina).
- Uġiġ u nefha 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 apprensioni u tinkwieta flimkien ma' sinjali fiżiċi bħal qalb tħabbat tghaġġel, tegħreq, roġħda, ħalq xott (sinjali ta' ansjetà).
- Ngħas/sturdament/irqad eċċessiv.
- Movimenti ta' tregħid (roġħda).
- Indeboliment tal-memorja.
- Impuls irrezistibbli li ċċaqlaq riġlejk (sindromu ta' rrekwitezza fir-riġlejn).
- Tisma' hsejjes (eż. tisfir, żanzin) fil-widnejn li m'għandhomx sors estern (żanzin tal-widnejn).
- Pressjoni tad-demem għolja (ipertensjoni).
- Tifwieq.
- Infjammazzjoni tax-xufftejn.
- Diffikultà biex tibra'.
- Tegħreq iktar.
- Skolorazzjoni tal-ġilda.
- Dwiefer fragili.
- Ħotob ħomor jew ponot b'ras bajda madwar l-għerūq tax-xaġħar, possibbilment b'uġiġ, ħakk jew sensazzjoni ta' hruq (sinjali ta' infjammazzjoni tal-follikoli tax-xaġħar, magħrufa wkoll bħala follikulite).
- Raxx tal-ġilda bil-qxur (dermatite esfoljattiva).
- Tkabbir tas-sider (li jista' jseħħ fl-irġiel jew nisa).
- Uġiġ persistenti u/jew sensazzjoni ta' toqol fit-testikoli jew il-parti t'isfel taż-żaqq, uġiġ meta tghaddi l-awrina, waqt kopulazzjoni sesswali jew eġakulazzjoni, demm fl-awrina (sinjali ta' edema tat-testikoli).
- Ma jkunx jista' jkollok jew iżzomm erezzjoni (disfunzjoni erettivi).
- Mestrwazzjoni qawwija jew irregolari.
- Diffikultà tikseb/iżzomm l-eċċitament sesswali.
- Tnaqqis fl-aptit sesswali.
- Uġiġ fil-bezzul.
- Thossok ġeneralment ma tiflaħx.
- Infezzjoni virali bħal ponta tad-deni.
- Uġiġ fil-parti t'isfel tad-dahar li jirrizulta minn disturb tal-kliewi.
- Żieda fil-frekwenza li tghaddi l-awrina.
- Żieda fl-aptit.
- Uġiġ jew sensazzjoni ta' hruq fil-parti ta' fuq taż-żaqq u/jew fis-sider (hruq ta' stonku), nawsja, rimettar, rifluss ta' aċidu, thossok mimli u minfuh, feċi jagħtu fl-iswed (sinjali ta' ulċera fl-istonku).
- Ebusija fil-ġogi u l-muskoli.
- Rizultati mhux normali tat-testijiet tal-laboratorju.
- Boċoċ ħomor li jweġġgħu fil-ġilda, uġiġ fil-ġilda, ħmuriya fil-ġilda (infjammazzjoni tat-tessut xaħmi taħt il-ġilda).

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



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

- Konfużjoni.
- Skolorazzjoni tad-dwiefer.

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

- Ħmura u/jew nefħa 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 jaffettwak b' mod sever, **għid 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 effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Imatinib Accord**

• 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 u l-folja wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

- Għall-folji tal-PVC/PVdC/Alu  
Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
- Għall-folji Alu/Alu  
Din il-medicina m'għandhiex bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.
- 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'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent

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

### **X'fih Imatinib Accord**

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

### **Kif jidher Imatinib Accord u l-kontenut tal-pakkett**

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

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

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

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

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

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

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanja

### **Manifattur**

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

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

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

**ANNEX IV**

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-  
TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

## **Konklużjonijiet xjentifiċi**

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal imatinib, il-konklużjonijiet xjentifiċi tas-CHMP huma kif ġej:

Fid-dawl tad-data disponibbli dwar pannikulite u abbażi tal-effett li jista' jkun hemm, il-PRAC iqis li teżisti relazzjoni każwali bejn imatinib u pannikulite (inkluż eritema nodosum). Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott b'rabta ma' prodotti li fihom imatinib għandhom ikunu emendati kif jixraq.

Is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

## **Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq**

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal imatinib is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom imatinib mhux mibdul suġġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq għandhom ikunu varjati.