

**ANNESS I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## **1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

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

## **2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Kull pillola miksijsa b'rita fiha 100 mg ta' imatinib (bħala mesilate).  
Kull pillola miksijsa b'rita fiha 400 mg ta' imatinib (bħala mesilate).

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

## **3. GHAMLA FARMAČEWTIKA**

Pillola miksijsa b'rita (pillola)

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

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

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

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

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

## **4. TAGHRIF KLINIKU**

### **4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Imatinib Accord huwa indikat ghall-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 jircievu trapjant tal-mudullun bħala l-kura preferita.
- pazjenti adulti u pedjatriċi b'Ph+ CML fil-faži kronika wara li tkun falliet it-terapija ta' alfa-interferon jew inkella meta l-marda tkun daħlet f'Faži 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 bħala monoterapija.
- pazjenti adulti u pedjatriċi b'mard majelopisplatiku/majeloproliferattiv (MDS/MPD) assoċjat ma' tibdil fil-ġene tar-riċettur tal-fattur ta' tkabbir li jkun ġej minn plejlets (PDGFR).
- pazjenti li jkollhom sindrome ipereżinofilika avvanzata (HES) u/jew lewkimja kronika eżinofilika (CEL) b'tibdil FIP1L1- PDGFRα.

L-effett ta' imatinib fuq x'jiġi wara trapjant tal-mudullun għadu ma giex 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 pozittivi għal Kit (CD 117) u li ma jkunux jistgħu jitneħħew b'operazzjoni u/jew tumuri malinni u metastatici.

- għall-kura awżiljari ta' pazjenti adulti li huma f'riskju sinifikanti li jirkadu wara t-tnejħiha b'operazzjoni ta' GIST požittiv għal Kit (CD 117). Pazjenti li għandhom riskju baxx jew riskju baxx ħafna li terġa' titfaċċa l-marda, m'għandhomx jircievu kura awżiljari.
- għall-kura ta' pazjenti adulti b'dermatofibrosarkoma protuberans (DFSP) li ma tkun reġgħet ħarġet u/jew li tkun metastatika li ma jkunux jistgħu jiġi operati.

F'pazjenti adulti u pedjatriċi, l-effikaċja ta' imatinib titkejjel skond ir-rati globali ta' rispos ematoloġiku u čitoġenetiku, kif ukoll skont kemm ikun hemm pazjenti li jibqgħu ħajjin li jkomplu mingħajr mal-marda tas-CML tavvanza, skont ir-rati globali ta' rispos ematoloġiku u čitoġenetiku f'Ph+ ALL, MDS/MPD, fuq rati ta' rispos ematoloġiku f'HES/CEL u skont kemm ikun jidher, b'mod oġgettiv, li hemm reazzjoni tajba f'każ li l-kura tkun qed tingħata lil pazjenti adulti b'GIST u DFSP li ma jkunux jistgħu jitneħħew b'operazzjoni u/jew huma metastatiki fuq is-sopratvina mingħajr rikorrenza f'GIST awżiljari. L-esperjenza bl-użu ta' imatinib f'pazjenti b'MDS/MPD assoċċiat mal-arranġamenti mill-ġdid tal-ġene PDGFR hija ferm limitata (ara sezzjoni 5.1). Hlief għal CML fil-faži l-kronika li kienet għadha kif giet dijanostikata, ma hemm l-ebda studju kontrollat li juri li hemm xi vantaġġ kliniku jew li tiżidied is-sopratvina f' dan il-mard.

## 4.2 Pożologija 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.

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

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

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

Id-doža rakkomadata ta' Imatinib f'pazjenti adulti li jkunu f'*blast crisis* hija ta' 600 mg/jum. Jitqies li jkun hemm *blast crisis* meta l-ghadd ta' blasts fid-demm jew fil-mudullun jew barra l-mudullun eskużi l-fwied u l-milsa jkun ta' ≥ 30%.

Kemm iddu il-kura: Fi studji kliniči l-kura b'imatinib damet għaddejja sakemm damet tavvanza l-marda. L-effett li jkun hemm meta wieħed iwaqqaf il-kura wara li jkun kiseb rispons čitoġenetika komplet għadu ma' giex investigat.

Żieda fid-doži minn 400 mg għal 600 mg jew 800 mg f'pazjenti li jkollhom marda fil-faži kronika, jew minn 600 mg għall-massimu ta' 800 mg (li jingħataw f'doži ta' 400 mg, darbejn kuljum) f'pazjenti li jkollhom faži aċċellerata jew *blast crisis* għandha mnejn tiġi kkunsidrata fl-assenza ta' effetti avversi severi minħabba fil-mediċina u fl-assenza ta' newtropinja jew tromboċiopenja severi li ma jkunux relatati ma' lewkimja, f'dawn iċ-ċirkustanzi: meta jkun hemm avvanz tal-marda (ikun f'liema żmien ikun); meta ma jkun hemm rispons ematoloġiku sodisfaċenti wara mill-inqas 3 xhur ta' kura; meta ma jkun hemm rispons čitoġenetiku wara mill-inqas 12-il xahar ta' kura, jew meta jkun hemm telf ta' rispons ematoloġiku u/jew čitoġenetiku li jkun(u) inkiseb(bu) qabel. Wara li tkun żidiet xi doža, l-pazjenti għandhom jiġi monitorjati bir-reqqa, minħabba f'riskju akbar ta' effetti avversi b'doži ogħla.

### Pożologija għal-CML fit-tfal u fl-adolexxenti

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

Żidiet fid-doži minn 340  $\text{mg}/\text{m}^2$  kuljum għal 570  $\text{mg}/\text{m}^2$  kuljum (sabiex ma tinqabiżx id-doža totali ta' 800 mg) tista' titqies fi tfal u adolexxenti jekk ma jkollhomx effetti avversi severi u newtropinja jew tromboċiopenja severi li ma jkunx relatati ma' lewkimja taħt dawn iċ-ċirkostanzi: avvanz tal-marda (ikun f'liema żmien ikun) meta ma jkunx hemm rispons ematoloġiku sodisfaċenti wara mill-inqas 3 xhur ta' kura; meta ma jkunx hemm rispons ċitoġenitiku wara mill-inqas 12-il xahar ta' kura, jew meta jkun hemm telf ta' rispons ematoloġiku u/jew ċitoġenitiku li jkun(u) inkiseb(bu) qabel. Wara li tkun żidiedet xi doža, l-pazjenti għandhom jiġu monitorjati bir-reqqa, minħabba f'riskju akbar ta' effetti avversi b'doži oħla.

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

Id-doža rakkodata ta' Imatinib hija ta' 600 mg/jum għal pazjenti adulti b'Ph+ ALL. Esperti ematoloġiċi fl-imaniġġar ta' din il-marda għandhom jieħdu ħsieb is-superviżjoni tat-terapija tul il-fažijiet kollha tal-kura.

Kemm iddum il-kura: Fuq il-baži tat-tagħrif li hemm, intwera li imatinib huwa effettiv u sigur meta jingħata b'600 mg/jum flimkien ma kimoterapija fil-faži ta'induzzjoni, il-fažijiet 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, iż-żda ġeneralment, aktar ma kienu twal l-esponenti għal imatinib, ir-riżultati kienu aħjar.

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

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

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

#### Pożologija għal MDS/MPD

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

Kemm iddum il-kura: Fl-unika prova klinika li saret s'issa, il-kura b'imatinib tkompliet 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).

#### Pożologija għal HES/CEL

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

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

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

#### Pożologija għal GIST

Id-doža ta' Imatinib Accord rakkodata għal pazjenti adulti b'GIST li ma jistax jitneħha 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-doža minn 400 mg għal 600 mg jew 800 mg f'pazjenti li qegħdin fuq id-doža l-baxxa, huwa limitat (ara sezzjoni 5.1).

Kemm iddum il-kura: Fi provi kliniči fuq pazjenti b'GIST, il-kura b'Imatinib tkompliet 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-doža rakkodata ta' Imatinib Accord hija ta' 400 mg/jum għall-kura awżiljari ta' pazjenti adulti wara t-tnejħija b'operazzjoni ta' GIST. L-ahjar tul ta' żmien ta' kura għadu ma ġiex stabbilit. It-tul ta' żmien ta' kura fil-provi kliniči għal din l-indikazzjoni kien ta' 36 xahar (ara sezzjoni 5.1).

### Pożologija għal DFSP

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

### Tibdil tad-doža minħabba effetti avversi

#### *Effetti avversi mhux ematologiċi*

Jekk ikun hemm xi reazzjoni mhux mixtieqa, mhux ematoloġika, qawwija minħabba 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 jitkompla b'doža ta' kuljum imnaqqsa. Fil-kbar id-doža 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-adolexxenti minn 340 għal 260 mg/m<sup>2</sup>/jum.

#### *Effetti ematologiċi avversi*

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

Tibdil fid-doža meta jkun hemm newtropenja u tromboċitopenja:

HES/CEL (doža tal-bidu 100 mg)	ANC < 1.0 x 10 <sup>9</sup> /l u/jew plejtelets < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Waqqaf Imatinib Accord sakemm l-ANC ≥ 1.5 x 10 <sup>9</sup> /l u l-plejlets ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l. 2. Erġa' ibda Imatinib Accord bid-doža ta' qabel (jiġifieri qabel ir-reazzjoni avversa severa).
CML fil-faži kronika, MDS/MPD u GIST (doža tal-bidu 400 mg) HES/CEL (b'doža ta' 400 mg)	ANC < 1.0 x 10 <sup>9</sup> /l u/jew plejtelets < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Waqqaf Imatinib Accord sakemm l-ANC ≥ 1.5 x 10 <sup>9</sup> /l u l-plejlets ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l. 2. Erġa' ibda l-kura b'Imatinib Accord bid-doža ta' qabel (jiġifieri qabel ir-reazzjoni avversa severa). 3. Fil-każ li l-ANC jerġa' < 1.0 x 10 <sup>9</sup> /l u/jew il-plejlets < 50 x 10 <sup>9</sup> /l, erga' irrepeti Nru. 1 u erġa' ibda Imatinib

		Accord b'doża mnaqqs ta' 300 mg.
CML fil-faži kronika pedjatrika (doža tal-bidu 340 mg/m <sup>2</sup> )	ANC < 1.0 x 10 <sup>9</sup> /l u/jew plejtelets < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<p>1. Waqqaf Imatinib Accord sakemm l- ANC ≥ 1.5 x 10<sup>9</sup>/l u l-plejlets ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</p> <p>2. Erga' ibda l-kura b'Imatinib Accord bid-doža ta' qabel (jiġifieri qabel ir-reazzjoni avversa severa).</p> <p>3. Fil-kaž li l-ANC jerġa' &lt; 1.0 x 10<sup>9</sup>/l u/jew il-plejlets &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l, erga' irrepeti Nru. 1 u erga' ibda Imatinib Accord b'doža mnaqqs ta' 260 mg/m<sup>2</sup>.</p>
CML fil-faži aċċellerata u blast crisis u Ph+ ALL (doža 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	<p>1. Ara jekk iċ-ċitopenja hiex relatata mal-lewkimja (permezz ta' aspirat mill-mudullun jew bijospija).</p> <p>2. Jekk iċ-ċitopenja ma tkunx relatata mal-lewkimja, naqqas id-doža ta' Imatinib Accord għal 400 mg.</p> <p>3. Jekk iċ-ċitopenja tippersisti għal ġimghajnejn, erga' naqqas għal 300 mg.</p> <p>4. Jekk iċ-ċitopenja tippersisti għal 4 ġimgħat u ghada mhix relatata mal-lewkimja, waqqaf Imatinib Accord sakemm ANC ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/l u l-plejlets ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/l, imbagħad erga' ibda l-kura b'300 mg.</p>
CML fil-faži aċċellerata pedjatrika u blast crisis (doža 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	<p>1. Ara jekk iċ-ċitopenja hiex relatata mal-lewkimja (permezz ta' aspirat mill-mudullun jew bijospija).</p> <p>2. Jekk iċ-ċitopenja ma tkunx relatata mal-lewkimja, naqqas id-doža ta' Imatinib Accord għal 260 mg/m<sup>2</sup>.</p> <p>3. Jekk iċ-ċitopenja tippersisti għal ġimghajnejn, erga' naqqas għal 200 mg/m<sup>2</sup>.</p> <p>4. Jekk iċ-ċitopenja tippersisti għal 4 ġimgħat u ghada mhix relatata mal-lewkimja, waqqaf Imatinib Accord sakemm ANC ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/l u l-plejlets ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/l, imbagħad erga' ibda l-kura b'200 mg/m<sup>2</sup>.</p>
DFSP (doža ta' 800 mg)	ANC < 1.0 x 10 <sup>9</sup> /l u/jew plejtelets < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<p>1. Waqqaf Imatinib Accord sakemm l- ANC ≥ 1.5 x 10<sup>9</sup>/l u l-plejlets ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</p> <p>2. Erga' ibda l-kura b'Imatinib Accord b'600 mg.</p> <p>3. Fil-kaž li l-ANC jerġa' &lt; 1.0 x 10<sup>9</sup>/l u/jew il-plejlets &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l, erga' irrepeti Nru. 1 u erga' ibda Imatinib Accord b'doža mnaqqs ta' 400 mg.</p>

ANC = ghadd assolut tan-newtrolfis

<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 doža rakkomandata ta' 400 mg kuljum. Id-doža 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
Hafif	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 doža tal-bidu rakkomandata ta' 400 mg kuljum. Madankollu, f'dawn il-pazjenti hija rakkomandata l-kawtela. Id-doža tista' titnaqqas jekk ma jkunux jifilhu għaliha. Jekk jifilhu għaliha, id-doža 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 kliniči 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'hemm bżonn ta' rakkomandazzjonijiet specifiċi fuq id-doža fl-anzjani.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

M'hemm 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 kliniči. *Data* ppubblikata disponibbli bħalissa hi mogħtija fil-qosor f'sezzjoni 5.1 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożologija.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Id-doža 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 doža ta' kuljum ta' 800 mg għandha tingħata bħala 400 mg darbtejn kuljum, filgħodu u filgħaxja.

Għal pazjenti li ma jistgħux jibilgħu l-pilloli miksija b'rita, il-pilloli jistgħu jitfarrku u jiġu miżjudha ftazza ilma minerali jew meraq tat-tuffieħ. L-ghadd ta' pilloli meħtieg għandu jitpoġġa fil-volum xieraq ta' xorb (madwar 50 ml għal pillola ta' 100 mg, u 200 ml għal pillola ta' 400 mg) u mħawwda b'kuċċarina. Is-sospensjoni għandha tingħata immedjatament wara diżżejjekk sħiħa tal-pillola(i).

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

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

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

Meta imatinib jingħata fl-istess hin ma' medikazzjonijiet oħrajn, jista' jkun hemm potenzjal għal interazzjonijiet tal-medċina. Wieħed għandu joqgħod attent meta imatinib jittieħed ma' inibituri tal-protease, sustanzi kontra l-moffa azole, certi makrolidi (ara sezzjoni 4.5), sottostati 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 mediciinati li jinduču is-CYP3A4 (eż., dexamethasone, phenytoin, carbamazepine, rifampicin, phenobarbital, jew *Hypericum perforatum*, magħruf ukoll bhala St. John's Wort) jista' jwassal biex inaqqas l-ammont ta' imatinib effettiv fiċ-ċirkolazzjoni, u b'hekk iżid r-riskju li l-kura fil-fatt ma taħdimx. Għaldaqstant, l-użu fl-istess hin, ta' sustanzi li jinduču bil-qawwa lis-CYP3A4, ma' imatinib, għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5).

#### Ipotirojdiżmu

Kažijiet kliniči ta' ipertajrojdiżmu kienu rapurtati f'pazjenti li tneħħi il-hom it-tajrojd li jkunu qed jircievu terapija b'levothyroxine waqt il-kura b'imatinib (ara sezzjoni 4.5). Il-livelli tal-ormon li jistimula t-tirojde (TSH) għandhom ikunu monitorati bir-reqqa f'dawn il-pazjenti.

#### Epatotossicità

Il-metabolizmu ta' imatinib issir l-aktar permezz tal-fwied, u 13% biss tal-eskrezzjoni hija minn ġolkiewi. F'pazjenti li jkollhom il-fwied ma jaħdimx normali (ħafif, moderat jew sever), għadd tad-demm 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 metastażi epatika li tista' twassal għal indeboliment tal-fwied.

Kažijiet ta' hsara fil-fwied, inkluż insuffiċjenza tal-fwied u nekroži epatika, deħru b'imatinib. Meta imatinib jingħata flimkien ma' doži għoljin ta' regimens ta' kimoterapija, instabel żieda fir-reazzjonijiet epatici serji. Il-funzjoni epatika għandha tiġi monitorata bir-reqqa meta imatinib jingħata flimkien ma' regimens ta'kimoterapija li jkunu magħrufin li jistgħu jkunu marbuta ma' funzjoni mhux normali tal-fwied (ara sezzjoni 4.5 u 4.8).

#### Retenzjoni ta' fluwidi

Kažijiet 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 dijanostikati li jkunu qed jieħdu imatinib. Għalhekk, huwa rakkommandat ħafna li l-pazjenti jintiżnu b'mod regolari. Żieda fil-piż mhux mistennija għandha tkun investigata bir-reqqa u jekk ikun hemm bżonn għandhom jingħataw għajnejha ta' support u jittieħdu miżuri terapewtiċi. Fi provi kliniči, kien hemm żieda ta' dawn il-kažijiet fl-anżjani u dawk li kien 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'sinjalji 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-mjokardijum, kažijiet iżolati ta' xokk kardjogeniku/ disfuzjoni tal-ventrikolu tax-xellug ġew

assocjati ma' degranulazzjoni taċ-ċelloli HES hekk kif pazjenti bdew terapija b'imatinib. Il-kondizzjoni kienet rappurtata bhala riversibbli meta ingħataw sterojdi b'mod sistemiku, miżuri ta' support cirkulatorju, u interruzzjoni ta' Imatinib Accord b'mod temporanju. Peress li effetti avversi kardijaci 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-ġene PDGFR jistgħu jkunu assoċjati ma' livelli għoljin ta' eżinofils. Stima minn speċjalista kardjologu, ekokardjogramma u kejl tat-troponin fis-serum għandhom għaldaqstant ikunu konsidrati f'pazjenti b'HES/CEL, u f'pazjenti b'MDS/MPD assoċjati ma' livelli għolja ta' eżinofils qabel ma' jingħata imatinib. Jekk xi wieħed minnhom ikun abnormali, segwi flimkien ma' speċjalista kardjologu u l-użu profilattiku ta' sterojdi sistemiċi (1-2 mg/kg) għal ġimgħa jew ġimħatejn flimkien ma' imatinib għandu jkun konsidrat meta tinbeda t-terapija.

### Emorragija gastrointestinali

Fl-istudju f'pazjenti b' GIST li ma jistax jitneħħha b'operazzjoni u/jew li huwa metastatiku, emorragiji gastrointestinali u fit-tumur kienu rappurtati (ara sejjjoni 4.8). Mit-tagħrif disponibbli, ma ġewx identifikati fatturi li jżidu r-riskju (eż daqs tat-tumur, post fejn ikun it-tumur, mard tal-koagulazzjoni) li jżidu r-riskju taż-żewġ tipi ta' emorragji f'pazjenti li jsorfu minn GIST. Peress li żieda 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-tqegħid fis-suq f'pazjenti b'CML, ALL u mard ieħor, kienet irrapportata ektażja vaskulari tal-antrum tal-istonku (GAVE - *gastric antral vascular ectasia*), kawża rari ta' emorragija gastro-intestinali (ara sejjjoni 4.8). Meta meħtieġ, jista' jiġi kkunsidrat twaqqif tal-kura b'Imatinib.

### Sindrome tad-dizintegrazzjoni tat-tumur

Minħabba 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-aċċidu uriku qabel ma jingħata imatinib (ara sejjjoni 4.8).

### Riattivazzjoni tal-epatite B

Seħħet riattivazzjoni tal-epatite B f'pazjenti li huma portaturi kroniči ta' dan il-virus wara li dawn il-pazjenti rċevew inibituri tat-tirożina kinaži BCR-ABL. Xi każżejjiet irriżultaw fkollass akut tal-fwied jew f'epatite fuliminanti li jwasslu għal trapjant tal-fwied jew għal riżultat fatali.

Il-pazjenti għandhom jiġu t-testjati għal infezzjoni tal-HBV qabel ma tinbeda l-kura bi Imatinib Accord. Lespert fil-mard tal-fwied u fil-kura tal-epatite B għandhom jiġu kkonsultati qabel ma tibda l-kura b'pazjenti b'serologija pozittiva tal-epatite B (inkluži dawk bil-marda attiva) u għal dawk il-pazjenti li nstabu pozittivi ghall-infezzjoni tal-HBV matul il-kura. Portatuti tal-HBV li jeħtieġ 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 xħur wara li tintemm il-kura (ara sejjjoni 4.8).

### Fototossicità

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

### Mikroangjopatija trombotika

Inibituri ta' tyrosine kinase (TKIs - *tyrosine kinase inhibitors*) BCR-ABL gew assoċjati ma' mikroangjopatija trombotika (TMA - *thrombotic microangiopathy*), inkluži rapporti ta' kazżejjiet individuali għal Imatinib Accord (ara sejjjoni 4.8). Jekk is-sejbiet tal-laboratorju jew kliniči assoċjati

ma' TMA iseħħu f'pazjent li jkun qed jircievi 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-ġhadd taċ-ċelluli kollha tad-demm, b'mod regolari. Il-kura b'imatinib ta' pazjenti b'CML ġiel i-kienet assoċjata ma' newtropenja u tromboċitopenja. Biss, dan it-tnaqqis fl-ġhadd taċ-ċelluli x'aktarx li jkollu x'jaqsam mal-faži tal-marda li tkun qed tiġi trattata u jidher ukoll li dawn kien aktar frekwenti f'pazjenti fil-faži l-imghāġġla ta' CML jew f'blast crisis meta mqabbla ma' pazjenti li kienu fil-faži kronika ta' CML. Il-kura b'imatinib tista' titwaqqaf għal fit 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 jircievi imatinib.

F'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi, l-esponentil fil-plażma ta' imatinib jidher li jkunu ogħla minn dak f'pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali, probabbli minħabba livell għoli fil-plażma ta' alpha-acid glycoprotein (AGP), proteina li tinrabat 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 jkun ux jifilhu għaliha (ara sezzjoni 4.2 u 5.2).

Kura fit-tul b'imatinib tista' tkun assoczjata 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 immonitorjata 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 gestjoni u kura xierqa skont il-linji gwida ta' kura standard.

### Popolazzjoni pedjatrika

Kienu rrappurtati kazijiet ta' dewmien fir-rata li biha ikunu qed jikbru tfal u preadoloxxenti mogħtija imatinib. Fi studju ta' osservazzjoni fil-popolazzjoni pedjatrika b'CML, kien irrapportat tnaqqis statistikament sinifikanti (imma ta' relevanza mhux ċerta klinikament) fil-punteġġi ta' devjazzjoni standard tat-tul medju wara 12 u 24 xahar ta' trattament f'zewg sottogruppi żgħar irrispettivament mill-istat ta' pubertà jew sess. Ĝew osservati riżultati simili fi studju ta' osservazzjoni fil-popolazzjoni pedjatrika b'ALL. Huwa rrakkomandat li wieħed josserva mill-qrib ir-rata li biha jkunu qed jikbru t-tfal u l-adolexxenti meta jingħataw trattament b'imatinib (ara sezzjoni 4.8).

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti medicinali 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 citokromu P450 (eż. inibituri tal-protease bħal indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; sustanzi kontra l-moffa azole inkluż ketoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole; ġerti makrolidi bħal erythromycin, clarithromycin u telithromycin) jistgħu jnaqqsu l-metabolizmu u b'hekk iż-żidu il-konċentrazzjonijiet ta' imatinib. Kien hemm żieda sinifikanti fl-ammont ta' imatinib esponut (is-C<sub>max</sub> intermedju u l-AUC għal imatinib għolew b'26% u 40% rispettivament) f'persuni f'saħħiethom, 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 jistimolaw l-attività tas-CYP3A4 (eż. dexamethasone, phenytoin, carbamazepine,

rifampicin, phenobarbital, fosphenytoin, primidone u *Hypericum perforatum*, ukoll magħruf bħala St. John's Wort) jistgħu jnaqqsu b'mod sinifikanti l-esponenti ta' imatinib, u b'hekk jistgħu jżidu riskju li l-kura ma taħdimx. Meta ngħata trattament minn qabel b'numru ta' doži ta' rifampicin 600 mg li mbagħad kien segwit b'doža waħda ta' imatinib 400 mg, dan irriżulta fi tnaqqis fis-C<sub>max</sub> u fl-AUC<sub>(0-∞)</sub> b'mill-inqas 54% u 74% tal-valuri rispettivi għal meta ma ngħatax rifampicin. Riżultati simili dehru f'pazjenti b'għiljomas malinni ikkurati b'imatinib waqt li kienu qed jieħdu medicini kontra l-epilessija li jindu 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 oħra jn li b'saħħa jistimolaw is-CYP3A4, ma' imatinib għandu jiġi evitat.

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

Imatinib iżid is-C<sub>max</sub> 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-konċentrazzjoni fil-plażma ta' medicini oħra jnli (jippezz tas-CYP3A4 (eż., triazolo-benzodiazepines, sustanzi bħal dihydropyridine li jimblokaw il-kanali li minnhom jghaddi l-kalċju għal ġoċ-ċelluli, xi tipi ta' sustanzi li jinibixxu lill-HMG-CoA reductase, jiġifieri l-istatins, eċċ.).

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

F'testijiet *in vitro* imatinib inibixxa l-attività tas-CYP2D6, isoenzima taċ-ċitokromu P450, f'konċentrazzjonijiet simili għal dawk li jaffettwaw l-attività tas-CYP3A4. Imatinib 400 mg darbtejn kuljum kellu effett li inibixxa il-metabolizmu ta' metoprolol medjet b'CYP2D6, b'żieda tas-C<sub>max</sub> u l-AUC ta' metoprolol b'madwar 23% (90%CI [1.16-1.30]). Tibdil fid-doža ma jidhru li huma neċċarji meta imatinib jingħata flimkien ma' sottostrati ta' CYP2D6, madankollu hija konsiljata l-attenżjoni għal sottostrati ta' CYP2D6 b'medda terapewtika dejqa bħal metoprolol. F'pazjenti kkurati b'metoprolol il-monitoraġġ kliniku għandu jkun meqjus.

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

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

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

F'pazjenti b'Ph+ ALL, hemm esperjenza klinika tal-użu ta' imatinib ma' kimoterapija (ara sejjon 5.1), iżda interazzjonijiet bejn medicini ta' imatinib ma' regimens kimoterapewtiċi għadhom ma ġewx iċċarati. L-effetti avversi ta' imatinib, jiġifieri tosċiċità fil-fwied, majelosuppressjoni jew oħrajn, jistgħu jiżdied u kien rappurtat li l-użu fl-istess hin mal-asparaginase jista' jkun assoċċiat ma' żieda fit-tosċiċità tal-fwied (ara sejjon 4.8). Għaldaqstant, l-użu ta' imatinib kombinat jeħtieġ kawtela speċjali.

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddiġi**

##### Nisa li jistgħu joħorġu tqal

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

### Tqala

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

### Treddiġ

Hemm tagħrif limitat dwar id-distribuzzjoni ta' imatinib fil-ħalib tas-sider. Studji f'żewġ nisa li kienu qed ireddgħu rrivelaw li kemm imatinib kif ukoll il-metabolit attiv tiegħi jistgħu jiġi 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 oħġla tal-metabolit fil-ħalib. Meta tikkunsidra l-konċentrazzjoni ikkombinata ta' imatinib u tal-metabolit u l-akbar ammonti ta' ħalib li t-trabi jieħdu kuljum, l-esponenti totali jkun mistenni li jkun baxx (~10% ta' doża terapewtika). Madankollu, minħabba li l-effetti ta' esponenti tat-tarbija għal doża baxxa ta' imatinib mhumiex magħrufa, in-nisa m'għandhomx ireddgħu waqt il-kura u ġħal mill-inqas 15-il ġurnata wara li jitwaqqaf it-trattament b'Imatinib Accord.

### Fertilità

Fi studji mhux kliniči, 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 tiegħi fuq il-fertilità u l-gametogenesi. Pazjenti imħassba dwar il-fertilità meta qed jingħataw kura b'Imatinib Accord għandhom jikkonsultaw mat-tabib tagħhom.

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

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati li jista' jkollhom effetti oħra mhux mixtieqa, bħal sturdament, vista mċajpra jew nuqqas ta' riqad 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 ghadd ta' kundizzjonijiet medici li jagħmlu l-identifikazzjoni tal-kawża tal-effetti avversi diffiċċli biex tkun stmata minħabba l-varjetà ta' sintomi relatati mal-marda, l-avvanz tagħha, u l-ghotja fl-istess ħin ta' numru kbir ta' prodotti mediciinali.

Fi provi kliniči b'CML, it-twaqqif tal-mediċina minħabba reazzjonijiet avversi tal-medicina kienu osservati f'2.4% tal-pazjenti li jkunu għadhom kif ġew dijanostikati, 4% tal-pazjenti fil-faži kronika avvanzata wara li falliet terapija b'interferon, 4% tal-pazjenti fil-faži accellerata wara li falliet terapija b'interferon u 5% tal-pazjenti bi blast crisis wara li falliet it-terapija b'interferon. F'GIST, l-istudju kelli jitwaqqaf minħabba reazzjonijiet avversi tal-mediċina f'4% tal-pazjenti.

L-effetti avversi kienu simili fl-indikazzjoni kollha, bl-eċċeżzjoni 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 jitneħha 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 kažijiet, l-aktar effett avvers relataf mal-mediċina li kien rappurtat ( $\geq 10\%$ ) kienu tqallih ħafif, rimettar, dijarrea, uġiġi addominali, għejja, majalġja, bugħawwieg u raxx. Edimi superficjalji kienu sejbiet komuni fl-istudji kollha u kienu deskritti l-aktar mad-dawra tal-ġħajnejn jew fir-riglejn. Madankollu, dawn l-edemi rarament kienu severi u jistgħu jkunu maniġġjati b'dijkej, miżuri ta' support oħrajn jew billi titnaqqas id-doża ta' imatinib.

Meta imatanib kien kombinat ma' doži għolja ta' kimoterapija f'pazjenti b'Ph+ ALL, tossiċità mumentanja tal-fwied dehret bhala żieda fil-livelli ta' transaminases u bilirubin fid-demm. Meta wieħed iqis id-databaži limitata dwar is-sigurtà, l-episodji avversi rrappurtati sa issa fit-tfal u fl-adolexxenti huma konsistenti mal-profil magħruf tas-sigurtà f'pazjenti adulti b'Ph+ ALL. Id-databaži dwar is-sigurtà għat-tfal u għall-adolexxenti Ph+ALL hi limitata ħafna minkejja li ma kenux identifikati problemi ġoddha dwar is-sigurtà.

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

#### **Listu tabulata ta' reazzjonijiet avversi**

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

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

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

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

#### **Infezzjonijiet u infestazzjonijiet**

<i>Mhux Komuni</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nasofaringite, pulmonite <sup>1</sup> , sinużite, cellulite, infezzjoni tan-naħha ta' fuq tal-passaġġ respiratorju, influenza, infezzjoni tal-passaġġ tal-awrina, gastro-enteritite, sepsi
<i>Rari</i>	Infezzjoni tal-fungu
<i>Mhux magħruf</i>	Riattivazzjoni tal-epatite B*

#### **Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux specifikati (inkluži cesti u polipi)**

<i>Rari</i>	Sindrome tad-diż-integrazzjoni tat-tumur
<i>Mhux magħruf</i>	Emorraqija mit-tumur/nekroži tat-tumur*

#### **Disturbi fis-sistema immuni**

<i>Mhux magħruf</i>	Xokk anafilattiku*
---------------------	--------------------

#### **Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika**

<i>Komuni ħafna</i>	Newtropenia, tromboċitopenja, anemija
<i>Komuni</i>	Panċitopenja, newtropenia bid-deni
<i>Mhux komuni</i>	Tromboċitemija, limfopenja, dipressjoni tal-mudullun, eżinofolja, limfadenopatija
<i>Rari</i>	Anemija emolitika, mikroangjopatija trombotika

#### **Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni**

<i>Komuni</i>	Anoressija
<i>Mhux komuni</i>	Ipokalimija, žieda fl-aptit, ipofosfatemija, nuqqas ta' aptit, deidazzjoni, gotta, iperuriċemija, iperkalcemija, ipergliċemija, iponatrimija

<i>Rari</i>	Iperkalimija, ipomagnežimja
<b>Disturbi psikjatriči</b>	
<i>Komuni</i>	Nuqqas ta' rqad
<i>Mhux komuni</i>	Dipressjoni, tnaqqis fil-libido, ansjetà
<i>Rari</i>	Stat konfužjonalni
<b>Disturbi fis-sistema nervuža</b>	
<i>Komuni ħafna</i>	Ugħiġi ta' ras <sup>2</sup>
<i>Komuni</i>	Sturdament, paresteżiġa, tibdil tat-togħma, ipoesteżiġa
<i>Mhux komuni</i>	Emigranja, nghas, sinkope, newropatiċja periferali, tixxil fil-memorja, xjatika, sindrome tas-sieq irrekwieta, tregħid, emorragija cerebrali
<i>Rari</i>	Żieda fil-pressjoni ta' ġol kranju, konvulżjonijiet, nevrite ottika
<i>Mhux magħruf</i>	Edima cerebrali*
<b>Disturbi fl-ghajnejn</b>	
<i>Komuni</i>	Edema ta' habbet il-ghajn, żieda fid-dmugħ, emorragija tal-konguntiva, konguntivite, ghajn tinhass xotta, vista mċajpra
<i>Mhux komuni</i>	Irritazzjoni ta' l-ghajnejn, ugħiġi fl-ghajnejn, edema orbitali, emorragija fl-isklera, emorragija fir-retina, blefarite, edema makulari
<i>Rari</i>	Katarretti, glawkoma, papilledema
<i>Mhux magħruf</i>	Emorragija fil-vitriju*
<b>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</b>	
<i>Mhux komuni</i>	Vertigo, tisfir fil-widnejn, telf tas-smiġħ
<b>Disturbi fil-qalb</b>	
<i>Mhux komuni</i>	Palpitazzjonijiet, takikardja, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb <sup>3</sup> , edema fil-pulmun
<i>Rari</i>	Arritmija, fibrillazzjoni atrijali, attakk tal-qalb, infart mijokardijaku, angina pectoris, effużjoni perikardjali
<i>Mhux magħruf</i>	Perikardite*, tamponade kardijaku*
<b>Disturbi vaskulari<sup>4</sup></b>	
<i>Komuni</i>	Fwawar, emorragija
<i>Mhux komuni</i>	Pressjoni għolja, ematoma, ematoma subdurali, kesha periferali, pressjoni baxxa, fenomenu ta' Raynaud
<i>Mhux magħruf</i>	Tromboži/emboliżmu*
<b>Disturbi respiratorji, toraċċi u medjastinali</b>	
<i>Komuni</i>	Qtuġħ ta' nifs, epistassi, sogħla
<i>Mhux komuni</i>	Effużjoni fil-plewra <sup>5</sup> , ugħiġi fil-farinġi u fil-larinġi, farinġite
<i>Rari</i>	Ugħiġi fil-plewra, fibroži fil-pulmun, pressjoni għolja fil-pulmun, emorragija 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, ugħiġi 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, emorragija gastro-intestinali <sup>7</sup> , tifwieq, melena, esofagite, axxite, ulċera fl-istonku, rimettar tad-demm, kejlite, disfaġja, pankrejatite
<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-enżimi epatiċi
<i>Mhux komuni</i>	Iperbilirubinemija, epatite, suffejra
<i>Rari</i>	Insuffiċjenza epatika <sup>8</sup> , nekroži epatika
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</b>	
<i>Komuni ħafna</i>	Edema mad-dawra ta' l-ghajnejn, dermatite/ekżema/raxx

<i>Komuni</i>	Hakk, edema fil-wiċċ, ġilda xotta, ġmura, alopeċja, tgħereq ġafna matul il-lejl, reazzjoni ta' fotosensittività
<i>Mhux komuni</i>	Raxx bil-ponot, kontużjoni, żieda fl-ġħaraq, urtikarja, ekkimozi, tidbengel malajr, ipotrikoži, ipopigmentazzjoni tal-ġilda, dermatite esfoljattiva, onikoklaži, follikulite, tikkek ġhomor fil-ġilda, psorajiżi, purpura, iperpigmentazzjoni tal-ġilda, johorġu l-imsiemer, pannikulite <sup>12</sup>
<i>Rari</i>	Dermatoži 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, pustuloži ekżantematuża mifruxa akuta (AGEP), pemfigu*
<i>Mhux magħruf</i>	Sindrome ta' eritrodisasteżija palmoplantari*, keratoži <i>lichenoid</i> *, <i>lichen planus</i> *, nekrolisi tossika tal-epidermide*, raxx ikkawżat mill-mediċina b'eosinofilja u sintomi sistemiċi (DRESS - <i>drug rash with eosinophilia and systemic symptoms</i> )*, psewdoporfirja*
<b>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</b>	
<i>Komuni ġafna</i>	Spażmi fil-muskoli u bugħawwieġ, uġiġiż muskoluskeletalni inkluži mijalġja <sup>9</sup> , artralgja, u uġiġiż fl-ġħadam <sup>10</sup>
<i>Komuni</i>	Nefha fil-ġġogi
<i>Mhux komuni</i>	Ebusija fil-ġġogi u l-muskoli, osteonekrosi*
<i>Rari</i>	Dghjufija muskolari, artrite, rabdomijoliżi/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>	Uġiġiż 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 hażina ta' l-erezzi, menorraġja, mestrwazzjoni irregolari, funzjoni sesswali hażina, uġiġiż fir-ras tal-beżżula, tkabbir tas-sider, edema fl-iskrotu
<i>Rari</i>	corpus luteum emorragiku/ċesta ta' l-ovarji emorragika
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</b>	
<i>Komuni ġafna</i>	Ritenzjoni ta' fluwidi u edema, għejja
<i>Komuni</i>	Dghjufija, deni, anasarca, dehxiet, tregħid
<i>Mhux komuni</i>	Uġiġiż fis-sider, tħossok ma tiflaħx
<b>Investigazzjonijiet</b>	
<i>Komuni ġafna</i>	Żieda fil-piż
<i>Komuni</i>	Tnaqqis fil-piż
<i>Mhux komuni</i>	Krejatinina fid-demm tiżdied, creatine phosphokinase fid-demm jiżdied, lactate dehydrogenase jiżdied, alkaline phosphatase fid-demm jiżdied
<i>Rari</i>	Amylase fid-demm jiżdied

- \* Dawn it-tipi ta' reazzjonijiet fil-biċċa l-kbira kienu rrappurtati mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' Imatinib. Dan jinkludi rapporti spontanji ta' każijiet kif ukoll avvenimenti avversi serji minn studji li għadhom għaddejjin, programmi ta' access estiż, studji dwar il-farmakologija klinika u studji esploratorji f'indikazzjonijiet mhux approvati. Peress li dawn ir-reazzjonijiet huma rrappurtati minn populazzjoni ta' daqs mhux cert, ma jkunx dejjem possibbli li ssir stima affidabbli tal-frekwenza tagħhom jew li tiġi stabilita relazzjoni kawżali għall-imatinib.

- 1 Pulmonite kienet irrappurtata b'mod l-aktar komuni f'pazjenti b'CML trasformat u f'pazjenti b'GIST.
- 2 Uġiġiż ta' ras kien l-aktar komuni f'pazjenti b'GIST.
- 3 Fuq bażi ta' sena-pazjent, każijiet kardijaċi inkluża insuffiċjenza tal-qalb kongestiva dehru b'mod aktar komuni f'pazjenti b'CML trasformat milli f'pazjenti b'CML kroniku.
- 4 Fwawar 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 Uġiġħ fl-addome u emorragija gastro-intestinali dehru b'mod l-aktar komuni f'pazjenti b'GIST.
- 8 Xi kažijiet fatali ta' insuffičjenza epatika u ta' nekroži epatika kienu rrappurtati.
- 9 Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq gie osservat uġiġħ muskoluskeletalni matul it-trattament b'imatinib jew wara li jitwaqqaf għal kollo.
- 10 Uġiġħ muskoluskeletalni u kažijiet relatati dehru b'mod aktar komuni f'pazjenti b'CML trasformat u f'pazjenti b'GIST.
- 11 Kažijiet fatali kienu rrappurtati f'pazjenti b'marda avanzata, infezzjonijiet severi, newtropenia severa u kondizzjonijiet serji oħra fl-istess waqt.
- 12 Inkluż eritema nodosum.

### Anormalitajiet fit-testijiet tal-laboratorju

#### *Ematologija*

Fil-kaž ta' CML, čitopenji, l-aktar newtropinja u tromboċitopenja, dejjem kienu sejbiet konsistenti, f'kull studju li sar, u kien hemm anke indikazzjonijiet li l-frekwenza tagħhom kienet tiżidied meta kieno jiddużaw doži kbar ta'  $\geq 750$  mg (fl-istudju ta' fażi I). Madankollu, il-frekwenzi ta' čitopenji dehru 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 tromboċitpenji (ghadd tal-plejtlets  $< 50 \times 10^9/l$ ) kieno bejn 4-6 darbiet oħla fil-*blast crisis* jew fil-fażi l-imġhaġġla (59-64% u 44-63% fil-kažijiet ta' newtropinja u tromboċitopenja, rispettivament) meta mqabbla mal-frekwenzi li wieħed kien isib fil-kažijiet ta' pazjenti li tkun għada kif giet dijanostikata CML fil-fażi l-kronika (16.7% newtropinja u 8.9% tromboċitopenja). F'CML, fil-fażi l-kronika, li kienet għada kif giet dijanostikata, kien hemm newtropinja tar-4 grad ( $ANC < 0.5 \times 10^9/l$ ) u tromboċitopenja (ghadd tal-plejtlets  $< 10 \times 10^9/l$ ) f' 3.6% u f' < 1% tal-pazjenti, rispettivament. Dawn il-fažijiet ta' newtropinja u tromboċitopenja damu medja ta' bejn 2-3 ġimħat u minn 3 sa 4 ġimħat, rispettivament. Dawn l-effetti s-soltu jitilqu jew bi tnaqqis fid-doża, jew inkella billi l-kura imatinib tieqaf għal ftit, biss f'xi kažijiet rari għandu mnejn ikun hemm bżonn li l-kura saħansitra titwaqqaf għal kollo. F'pazjenti pedjatriċi b'CML, l-aktar tosſiċitajiet frekwenti kienu čitopenji ta' grad 3 jew 4 li jinvolvu newtropenji, tromboċitopenji u anemija. Dawn normalment iseħħu fl-ewwel fl-ġadd ta' xħur tat-terapija.

Fl-istudju f'pazjenti b' GIST li ma jistax jitneħħha b'operazzjoni u/jew li huwa metastatiku, seħħet anemija tat-3 u r-4 grad fi 5.4% u f' 0.7% tal-pazjenti, rispettivament, u jista' jaġhti l-kaž li din l-anemija kienet riżultat ta' emorragija fis-sistema gastro-intestinali jew fit-tumur, ghallinqas 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-naqqis fl-ġadd ta' ċelluli bojod (WBC) u fl-ġadd ta' newtropili kien iseħħi l-aktar tul l-ewwel sitt ġimħat tat-terapija, u minn hemm-il quddiem il-livelli kieno jibqgħu relativament 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, ġimħa). Il-kura kellha titwaqqaf għal kollo, 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), židiet ta' 6.8% tal-grad 3 jew 4 ALT (alanine aminotransferase) u židiet ta' 4.8% ta' grad 3 jew 4 AST (aspartate aminotransferase) kieno evidenti. Iż-żieda fil-bilirubin kienet taħt 3%.

Kien hemm xi kažijiet ta' epatite čitolitika u kolestatika u anke kažijiet ta' insuffičjenza epatika; uħud minn dawn kieno fatali, inkluż il-kaž ta' pazjent li kien fuq doži għoljin ta' paracetamol.

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

#### Riattivazzjoni tal-epatite B

Riattivazzjoni tal-epatite B ġiet irrapportata f'assocjazzjoni ma' BCR-ABL TKIs. Xi kažijiet 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 rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediciinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanc bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediciinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħha huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla [f'Appendici V\\*](#).

#### **4.9 Doża eċċessiva**

Esperjenza b'doži oħħla mid-doža terapewtika rrakkomandata hija limitata. Kaži iżolati ta' doža eċċessiva b'imatinib kienu rrappurtati b'mod spontanju u fil-letteratura. F'każ ta' doža eċċessiva l-pazjent għandu jiġi osservat u kura sintomatika xierqa għandha tingħata. Ĝeneralment ir-riżultat irrapportat f'dawn il-kažijiet kien "mar ghall-aħjar" jew "fieq". Kažijiet li kienu rrappurtati fuq firxa ta' doži differenti kienu kif gej:

#### Popolazzjoni adulta

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

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

6400 mg (doža waħda): Każ wieħed irrappurtat fil-letteratura ta' pazjent wieħed li sofra minn nawseja, rimettar, uġiġħ fl-addome, deni, nefha fil-wiċċċ, għadd imnaqqas ta' newtrofils, żieda fit-transaminases. 8 sa 10 g (doža waħda): Rimettar u uġiġħ gastrointestinali kienu rrappurtati.

#### Popolazzjoni pedjatrika

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

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

### **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĞIĊI**

#### **5.1 Proprietajiet 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 cellulari minħabba l-attivitàazzjoni 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*, cellulari u *in vivo*. Din is-sustanza tinpedixxi b'mod selettiv il-proliferazzjoni u tistimola apoptoži f'linji ta' celluli li jkunu pozittivi għal Bcr-Abl kif ukoll f'celluli lewkimiċi friski li jinstabu f'pazjenti li jkollhom CML li tkun pozittiva 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'annimali mudelli b'celluli tat-tumuri li jkunu pozittivi għal Bcr-Abl.

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

## Studji kliniči fil-lewkimja majelojd kronika

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

Sarū tliet studji kbar, fuq livell internazzjonali, tat-tip *open-label* u mingħajr il-kontroll fil-faži II, fuq pazjenti li kellhom CML li kienet pozittiva għall-kromosoma ta' Filadelfja (*Ph+*) fil-faži avvanzata, blast jew aċċellerata tal-marda, lewkimji *Ph+* oħra jew b'CML fil-faži kronika iż-żda li waqfet qabel it-terapija interferon-alfa (IFN, interferon-alpha). Sar studju wieħed kbir, tat-tip *open-label*, multiċentriku, fuq livell internazzjonali, randomizzat fil-faži III f'pazjenti b'*Ph+* CML li kienet għadha kif għiet dijanjostikata. Minbarra hekk, tħallu adolexxenti kienet kurati f'żewġ studji ta' faži I u wieħed ta' Faži II.

## *Faži kronika, li kienet għadha kif għiet 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 ematologjiku komplet, CHR, complete haematological response) wara 6 xhur, WBC miżjud, ebda rispons ċitoġenetiku maġġuri (MCyR, major cytogenetic response) wara 24 xahar, telf ta' rispons (telf ta' CHR jew ta' MCyR) jew intolleranza severa għall-kura, thallew jgħaddu għall-fergħa alternattiva ta' kura. Fil-fergħa b'Imatinib, il-pazjenti ġew ikkurati b'400 mg kuljum. Fil-fergħa b'IFN, il-pazjenti ġew ikkurati b'doża fil-mira ta' IFN ta' 5 MIU/m<sup>2</sup>/jum taħt il-ġilda flimkien ma' Ara-C 20 mg/m<sup>2</sup>/jum taħt il-ġilda għal 10 ijiem/xahar.

ġew randomizzati total ta' 1,106 pazjenti, 553 għal kull fergħa. Il-karakteristiki fil-linjal bażi kienet bbilanċjati tajjeb bejn iż-żewġ ferghat. L-ekonomi 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 bojud 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 generali, f'pazjenti li kienet qed jircievu Imatinib tal-ewwel linja, id-doża medja ta' kuljum li nghat-taqbi kienet ta' 406 ± 76 mg. Il-punt aħħari tal-effikaċja primarju tal-istudju kien sopravivenza mingħajr avvanz. L-avvanz kien definit bħala kwalunkwe wieħed 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 jiksbus CHR, WBC miżjud minnejha mmaniġġar terapewtiku xieraq. Rispons ċitoġeniku maġġuri, rispons ematologjiku, rispons molekulari (evalwazzjoni tar-

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

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

(L-ahjar rati ta' rispons)	Imatinib C n=553	IFN+Ara- C n=553
<b>Rispons ematologiku</b>		
Rata CHR n (%) (56.6 %)* [95 % CI]	534 (96.6 %)* [94.7 %, 97.9 %] [52.4 %, 60.8 %]	313
<b>Rispons čitoġenetiku</b>		
Rispons maġguri 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 parpjali n (%) (11.8 %)	34 (6.1 %)	65
<b>Rispons molekulari**</b>		
Rispons maġguri wara 12-il xahar (%) 8/83=9.6 % Rispons maġguri wara 24 xahar (%) 3/12=25 % Rispons maġguri wara 84 xahar (%) 3/4=75 %	153/305=50.2 % 73/104=70.2 % 102/116=87.9 %	
* p< 0.001, it-test eżatt ta' Fischer ** il-perċentwali ta' rispons molekulari huma bbażati fuq kampjuni disponibbli		
<b>Kriterji ta' rispons ematologiku (ir-risponsi kollha jridu jiġu kkonfermati wara <math>\geq 4</math> ġimġħat):</b> WBC < 10 x 10 <sup>9</sup> /l, plejlet < 450 x 10 <sup>9</sup> /l, majelocit+metamajelocit < 5 % fid-demm, l-ebda <i>blast</i> u promajelocit fid-demm, < 20 % bażofils, l-ebda involviment barra l-mudullun		
<b>Kriterji ta' rispons čitoġenetiku:</b> komplet (0 % Ph+ metafażijiet), parpjali (1-35 %), minuri (36-65 %) jew minimu (66-95 %). Rispons maġguri (0-35 %) jiġbor fi kemm risponsi kompleti kif ukoll parpjali. <b>Kriterji ta' rispons molekulari maġguri:</b> fit-tnaqqis fid-demm fil-periferiji ta' $\geq 3$ logaritmi fl-ammont ta' Brc-Abl transcripts (imkejla b'assagġ PCR ta' transkriitta inversa kwantitattiva f'hin reali) fuq linja bażi standardizzata.		

Ir-rati ta' rispons ematologiku komplet, ta' rispons čitoġenetiku maġguri u ta' rispons čitoġenetiku komplet għall-kura tal-ewwel linja ġew stmati bl-użu tal-approċċ Kaplan-Meier, li għalih in-nuqqas ta' risponsi ġie cċensurat wara d-data tal-ahħar 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 gej: CHR minn 96.4 % għal 98.4 % u CCyR minn 69.5 % għal 87.2 %, rispettivament.

B'7 snin ta' segwit, kien hemm 93 (16.8 %) avveniment ta' avvanz fil-fergħa b'Imatinib: 37 (6.7 %) li kienu jinvolvu avvanz lejn faži accellerata/*blast crisis*, 31 (5.6 %) telf ta' MCyR, 15 (2.7 %) telf ta' CHR jew żieda 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 seħħew matul il-kura tal-ewwel linja b'IFN+Ara-C.

Ir-rata stmata ta' pazjenti mingħajr avvanz lejn faži aċċellerata jew *blast crisis* wara 84 xahar kienet b'mod sinifikanti ogħla fil-fergħa b'Imatinib meta mqabbel mal-fergħa b'IFN (92.5 % kontra 85.1 %, p<0.001). Ir-rata annwali ta' avvanz lejn faži aċċellerata jew *blast crisis* maż-żmien naqset fuq il-kura u kienet inqas minn 1 % fis-sena fir-raba' u fil-ħames sena. Ir-rata stmata ta' sopravivenza mingħajr avvanz wara 84 xahar kienet ta' 81.2 % fil-fergħa b'Imatinib u ta' 60.6 % fil-fergħa ta' kontroll (p<0.001). Ir-rati annwali ta' avvanz ta' kwalunkwe tip għal Imanitib ukoll naqṣu 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 aħħari 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 għiet dijanostikata, ġie eżaminat aktar f'analizi retrospettiva tad-dejta ta' Imatinib irrappurtata hawn fuq mad-dejta primarja minn studju iehor fil-Faži III bl-użu ta' IFN+Ara-C (n=325) f'reġimen identiku. F'din l-analizi retrospettiva, intweriet is-superiorità 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 ċitoġenetiku 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 faži aċċellerata/*blast crisis* wara 84 xahar, 81 % tal-pazjenti biss mingħajr 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 logarittmi wara 12-il xahar, il-probabbiltà li dawn jibqgħu ħielsa minn avvanz għal faži aċċellerata/*blast crisis* kienet ta' 99 % wara 84 xahar. Instabu sejbiet simili abbaži 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' segwit, 11-il pazjent esperenzaw telf ikkonfermat (f'4 ġimghat) tar-rispons ċitoġenetiku tagħhom. Minn dawn il-11-il pazjent, 4 pazjenti eskalaw għal 800 mg kuljum, 2 minnhom kisbu mill-ġdid rispons riċitoġenetiku (1 pazjali u 1 komplet, tal-aħħar kiseb ukoll rispons molekulari), waqt li mis-7 pazjenti li ma eskalaw id-doża, wieħed biss kiseb mill-ġdid rispons ċitoġenetiku komplet. Il-perċentwal ta' xi reazzjonijiet avversi kien ogħla fl-40 pazjent li fihom id-doża żidiet għal 800 mg kuljum meta mqabbel mal-popolazzjoni tal-pazjenti qabel iż-żieda fid-doża (n=551). Ir-reazzjonijiet avversi aktar frekwenti kienu jinkludu emorraġija, konġuntivit u židiet tat-transaminases jew tal-bilirubin. Ĝew irrappurtati reazzjonijiet avversi oħra bi frekwenza aktar baxxa jew indaqqs.

#### *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 ċitoġenetiku (35 %), jew intolleranza għal interferon (36 %). Il-pazjenti kienu rċivew medjan ta' 14-il xahar qabel terapija b'IFN f'doži ta'  $\geq 25 \times 106$  IU/ġimħa u kollha kienu fil-faži kronika tardiva, bi żmien medjan mid-dianjozi ta' 32 xahar. Il-varjabbi ewljeni tal-effiċċa tal-istudju kienet ir-rata ta' rispons ċitoġenetiku maġġuri (komplet flimkien ma' rispons parpjali, 0 għal 35 % Ph+ metafażjiet fil-mudullun).

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

#### *Faži aċċellerata*

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

Il-varjabbli ewlioni tal-effikaċja kien ir-rata tar-rispons ematoloġiku, irrappurtat jew bħala rispons ematoloġiku komplet, l-ebda evidenza ta' lewkimja (jigifieri, tneħħija ta' blasts mill-mudullum u mid-demm, iżda mingħajr rkupru sħiħ fid-demmi fil-periferiji għal risponsi komplet), jew ritorn għal CML fil-faži kronika. Inkiseb rispons ematoloġiku kkonfermat f'71.5 % tal-pazjenti (Tabella 3). B'mod importanti, 27.7 % tal-pazjenti kisbu wkoll rispons ċitoġenitiku 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 generali kienu ta' 22.9 u 42.5 xhur, rispettivament.

#### *Majeloid blast crisis*

260 pazjent b'majeloid *blast crisis* kienu reklutati. 95 (37%) minnhom kienu digħi hadu kemoterapija ghall-kura tal-faži aċċelerata jew tal-*blast crisis* (“pazjenti li kienu kurati minn qabel”) filwaqt li 165 (63%) ma’ kienux għamlu hekk (“pazjenti mhux ikkurati minn qabel”). L-ewwel 37 pazjent nbdew fuq doża ta’ 400 mg, u l-protokoll aktar tard tranġa sabiex kienu permessi doži oħġla biex il-223 pazjent li kien baqa’ inbdew fuq doża ta’ 600 mg.

Il-varjant ewlioni 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-faži kronika, bl-użu tal-istess kriterji li ntużaw fl-istudju fuq il-faži l-aċċelerata. F’dan l-istudju, 31% tal-pazjenti kellhom reazzjoni ematoloġika (36% f’pazjenti mhux ikkurati minn qabel u 22% f’pazjenti li kienu kurati minn qabel). Ir-rata tar-rispons kienet ukoll oħġla fil-pazjenti li hadu doża ta’ 600 mg (33%) meta mqabbla mal-pazjenti li kienu hadu doża ta’ 400 mg (16%, p=0.0220). L-istima kurrenti tas-sopravivenza medjana f’dawk li ma kienux hadu trattament minn qabel u f’dawk li kienu haduh kienet ta’ 7.7 u 4.7 xhur, rispettivament.

#### *Limfojd blast crisis*

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

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

	Studju 0110 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- majeloid (n=260)
	% tal-pazjenti (CI <sub>95</sub> %)		
Rispons ematologiku <sup>1</sup>	95 % (92.3–96.3) 95	71 % (65.3–77.2) 42	31 % (25.2–36.8) 8 %
Rispons ematologiku komplet (CHR)	Mhux applikabbli	12	5 %
L-ebda evidenza ta' lewkimja (NEL)	Mhux applikabbli	17 %	18 %
Ritorn ghall-faži kronika (RTC)			
Rispons citoġenetiku maġġuri <sup>2</sup>	65 % (61.2-69.5) 53 (43 %) [38.6-47.2]	28% (22.0-33.9) 20 (16%) [11.3-21.0]	15% (11.2-20.4) 7 % (2%) [0.6-4.4]
Komplet (Ikkonfermat <sup>3</sup> ) [95 % CI] Parzjali	12	7 %	8 %
<b><sup>1</sup>Kriterji ta' rispons ematologiku (ir-risponsi kollha jridu jiġu kkonfermati wara ≥ 4 ġimħat):</b> CHR: Studju 0110 [WBC < 10 x 10 <sup>9</sup> /l, plejtelets < 450 x 10 <sup>9</sup> /l, majelocit+metamajelocit < 5 % fid-demm, l-ebda <i>blast</i> u promajeloċit fid-demm, 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 <i>blast</i> fid-demm, blasts BM < 5 % u l-ebda mard barra l-mudullun] NEL L-istess kriterji bhal 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 ħlief ghall-invovlment tal-milsa u tal-fwied. BM = Mudullun, PB = demm fil-periferiji <b><sup>2</sup>Kriterji ta' rispons citoġenetiku:</b> Rispons maġġuri jiġbor flimkien kemm ir-risponsi kompleti kif ukoll dawk parzjali: kompleti (0 % ta' metafasijiet Ph+), parzjali (1-35 %). <sup>3</sup> Rispons citoġenetiku komplet ikkonfermat permezz tat-tieni evalwazzjoni citoġenetika tal-mudullun magħmula mill-inqas xahar wara l-istudju inizjali fuq il-mudullun.			

### Pazjenti pedjatriċi

B'kolloks 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 reklutati fi prova ta' faži I li fiha d-doża kienet tiżidied. Din kienet popolazzjoni ta' pazjenti li kienu digà hadu bosta trattamenti, billi 46% kien digà kellhom BMT u 73% kienu hadu 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 mittagħrif citoġenetiku disponibbli, jirriżulta li 4 (44%) u 3 (33%) kellhom rispons citoġenetiku 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 irċehev kura kienu reklutati fi prova open-label, f'ħafna centri, 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 tossiċita li tillimita d-doża. Il-kura b'imatinib twassal għal rispons mgħaggel f'pazjenti pedjatriċi li kienu għadhom kif ġew dijanostikati b'CML b'CHR ta' 78% wara 8 ġimġħat ta' terapija. Ir-rata għolja ta' CHR tkun missieħba b'żvilupp ta' rispons ċitoġenetiku komplet (CCyR) ta' 65% li jaqbel mar-riżultati miksuba fl-adulti. Minbarra hekk, rispons ċitoġenetiku parzjali (PCyR) kien evidenti f'16% għal MCyR ta' 81%. Il-maġgoranza 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 ghall-Mediċini rrinunzzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'imatinib f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kromosoma Philadelphia (bcr-abl translocation)-lewkimja majelojd kronika pozittiva (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

#### Provi kliniči f'Ph+ ALL

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

Fi studju kontrollat (ADE10) ta' imatinib versus induzzjoni b'kimoterapija f'55 pazjent li kienu għadhom kif ġew dijanostikati ta' etajiet minn 55 sena 'l fuq. Imatinib użat waħdu wassal għal rispons ematoloġiku komplet b'rata oħla 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 ġimġħat ta' terapija (p=0.02). Il-pazjenti kollha rċevew imatinib u terapija konsolidata (ara Tabella 4) wara induzzjoni u l-livelli ta' bcr-abl transcripts kieni identiċi fiż-żeww friegħi mat-8 ġimġħa. 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 ahjar kemm mil-lat taż-żmien ta' remissjoni (p=0.01) u s-sopravivenza ħielsa mill-marda (p=0.02).

Ir-riżultati li kienu osservati f'popolazzjoni ta' 211 pazjenti li kienu għadhom kif ġew dijanostikati Ph+ ALL f'erba' studji kliniči mingħajr kontroll (AAU02, ADE04, AJP01 u AUS01) huma konsistenti mar-riżultati deskritti hawn fuq. Imatinib kombinat ma' induzzjoni b'kemoterapija (ara Tabella 4) wassal għal rata ta' rispons ematoloġiku komplet ta' 93% (147 minn 158 pazjenti li setgħu jkunu evalwati) u f'rata ta' rispons citogenetika maġġuri ta' 90% (19 minn 21 pazjenti li setgħu jkunu evalwati). Ir-rata ta' rispons molekulari komplet kienet 48% (49 minn 102 pazjenti li setgħu jkunu evalwati). Sopravivenza ħielsa mill-marda (DFS) u sopravivenza globali (OS) qabżu sena 1 b'mod fiss u kieni 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**

#### **Studju ADE10**

Qabel il-faži	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> oralii, jiem 1-5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., jiem 3, 4, 5; MTX 12 mg <i>intrathecal</i> , jum 1
Induzzjoni tar-remissjoni	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> orali, jiem 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., jiem 7, 14; IDA 8 mg/m <sup>2</sup> i.v. (0.5 h), jiem 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m <sup>2</sup> i.v.(1 h) jum 1; Ara-C 60 mg/m <sup>2</sup> i.v., jiem 22-25, 29-32
Terapija t'aċċertament 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'aċċertament 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

#### **Studju AAU02**

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 doža totali i.v., jiem 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m <sup>2</sup> i.v., jiem 1, 8; Prednisone 60 mg/m <sup>2</sup> orali, jiem 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m <sup>2</sup> orali, jiem 1-28; MTX 15 mg <i>intrathecal</i> , jiem 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg <i>intrathecal</i> , jiem 1, 8, 15, 22; Methylprednisolone 40 mg <i>intrathecal</i> , jiem 1, 8, 15, 22
Aċċertament ( <i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1,000 mg/m <sup>2</sup> /12 h i.v.(3 h), jiem 1-4; Mitoxantrone 10 mg/m <sup>2</sup> i.v. jiem 3-5; MTX 15 mg <i>intrathecal</i> , jum 1; Methylprednisolone 40 mg <i>intrathecal</i> , jum 1

#### Studju ADE04

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

#### Studju AJP01

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'doža 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 cikli
Manteniment	VCR 1.3 g/m <sup>2</sup> i.v., jum 1; Prednisolone 60 mg/m <sup>2</sup> orali, jiem 1-5

#### Studju AUS01

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 żgħażagh (minn sena sa 22 sena) b'Ph+ ALL issieħbu fi prova f'fażi III *open-label*, multiċentrika, b'koorti sekwenzjali, mhux randomizzata, u nghataw 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) tejbu s-sopravivenza ħielsa minn kull episodju (EFS) f'4 snin mqabbel mal-kontrolli storiċi (n=120), li nghataw 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 nghataw trapjant tal-mudullun ematopoetiku.

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

Blokk 1 ta' tishħiħ (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> /doža q3h, x 8 doži/kuljum, IV): jiem 1-5 G-CSF (5 µg/kg, SC): jiem 6-15 jew sa ANC > 1500 postnad IT Methotrexate (aġġustata skont l-età): jum 1 BISS Terapija IT tripla (aġġustata skont l-età): jum 8, 15
Blokk 2 ta' tishħiħ (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): jiem 2 u 3 Terapija IT tripla (aġġustata skont l-età): jum 1 ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> /doža q 12 h x 4, IV): jiem 2 u 3 G-CSF (5 µg/kg, SC): jiem 4-13 jew sa ANC > 1500 postnad
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> /doža 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 postnad 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): 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 postnad 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> /doža 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 postnad 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) Čikli 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) Čiklu 5	Irradjazzjoni kranjali (Blokk 5 biss) 12 Gy fi 8 frizzjonijiet għall-pazjentikollha li huma CNS1 u CNS2 waqt id-dijanjosi 18 Gy f'10 frizzjonijiet 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 (Miżmura 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) Čikli 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 granulocite, VP-16 = etoposide, MTX = methotrexate, IV = minn ġol-vina, SC = minn taħt il-ġilda, IT = intrathecal, PO = orali, IM = intramusculari, ARA-C = cytarabine, CPM = cyclophosphamide, VCR = vincristine, DEX = dexamethasone, DAUN = daunorubicin, 6-MP = 6-mercaptopurine, E.Coli L-ASP = L-asparaginase, PEG-ASP = PEG asparaginase, MESNA= 2-mercaptopethane sulfonate sodium, iii= jew sa meta l-livell MTX ikun < 0.1 µM, q6h = kull 6 sīgħat, Gy= Gray

L-istudju AIT07 kien studju f'faži II/III multiċentriku, *open-label*, randomizzat li kien jinkludi 128 pazjent (1 sa< 18-il sena) trattati 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 citogenetiku maġġuri ta' 23%. (Għal nota, mill-411 pazjent, 353 kienu kurati f'programm ta' aċċess imwessa' mingħajr ma kienet miġbura dejta dwar ir-rispons ewlieni). Il-ħin medjan għall-avvanz fil-popolazzjoni globali ta' 411 pazjent b' Ph+ ALL li jirkadi/rifrattorju kienet bejn 2.6 u 3.1 xhur, u s-sopravivenza medja globali fil-401 pazjent li setgħu jiġu evalwati kienet bejn 4.9 u 9 xhur. Id-dejta kienet simili meta kienet analizzata mill-ġdid sabiex tinkludi biss dawk il-pazjenti ta' etajiet minn 55 sena 'l fuq.

## Provi kliniči f'MDS/MPD

L-esperjenza b'imatinib għal din l-indikazzjoni hija limitata ħafna u hija bażata fuq rati ta' rispons ematoloġiku u čitoġenetiku. M'hemmx provi kliniči li juru beneficiċju kliniku jew žieda fis-sopravivenza. Prova klinika waħda open label, f'ħafna ċentri, ta' Faži II (studju B2225) kien imwettaq billi imatinib kien ittestjat f'popolazzjonijiet diversi ta' pazjenti li jsorfu 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 kelli rispons ematoloġiku parpjali (PHR). Fiż-żmien ta' meta saret l-analizi originali, tlieta mill-erba' pazjenti li kellhom tibdil fil-ġene PDGFR žviluppaw rispons ematoloġiku (2 CHR u 1 PHR). L-etajiet ta' dawn il-pazjent kienu bejn 20 u 72 sena.

Inħoloq registry 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'arrangament PGDFR- $\beta$  u li kienu trattati bi imatinib. It-23 pazjent imsieħba fir-registry 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-registry, kien hemm disponibbli *data* ematoloġika, čitoġenetika 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 tinhad dem 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 iehor 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-ġene PDGFR kien misjub, 9 minnhom kisbu CHR u 1 PHR. L-etajiet ta' dawn il-pazjenti kienu bejn 2 u 79 sena. F'pubblikazzjoni reċenti tagħrif aġġornat minn 6 minn dawn il-11 il-pazjent 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-ġene PDGFR (5 pazjenti minn studju B2225). Dawn il-pazjenti irċevew imatinib għal medjan ta' 47 xahar (medda 24 jum-60 xahar). F'6 minn dawn il-pazjenti, il-follow-up issa jaqbeż l-4 snin. Ħdax il-pazjent kisbu CHR malajr, għaxra kellhom fejqan għal kollox mill-abnormalitajiet čitoġenetici u tnaqqis jew tneħħija tat-transcripts ta' fużjoni kif imkejla mill-RT-PCR. Risponsi ematoloġiči u čitoġenetici 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-dianjosi (medda 25-234). L-użu ta' imatinib f'pazjenti li ma jkollhomx traslokazzjoni ġeneralment ma tirriżulta fl-ebda titjieb.

M'hemmx provi kkontrollati fost pazjenti pedjatriċi b'MDS/MPD. Kien rrappurtati 5 pazjenti b'MDS/MPD b'assoċjazzjoni ma' riarrangamenti tal-ġene 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 čitoġenetiku u/jew rispons kliniku shiħi.

## Provi Kliniči f'HES/CEL

Prova klinika waħda open label, f'ħafna ċentri, ta' Faži II (studju B2225) kien imwettaq billi imatinib kien ittestjat f'popolazzjonijiet diversi ta' pazjenti li jsorfu 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 iehor 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 čitoġenetici kienu evalwati f'117 mill-popolazzjoni kollha ta' 176 pazjent. F'61 minn dawn il-117 pazjent FIP1L1-PDGFR $\alpha$  fusion kinase kien identifikat. Erba' pazjenti oħra instabu posittivi għal FIP1L1-PDGFR $\alpha$  f'3 rapporti oħra li ġew pubblikati. Il-65 pazjenti kollha li kienu posittivi għal FIP1L1-PDGFR $\alpha$  fusion kinase kisbu CHR li nżamm għal xhur (medda bejn 1+ sa 44+ xhur censurati fil-hin meta ġew rappurtati). Hekk kif rappurtat f'pubblikazzjoni riċenti,

21 minn dawn is-65 pazjent kisbu wkoll remissjoni kompleta molekulari b'follow-up medju ta' 28 xahar (medda 13-67 xahar). L-etajiet ta' dawn il-pazjenti kienet bejn 25 u 72 sena. Minbarra hekk, titjeb fis-sintomoloġija u abnormalitajiet oħrajn fil-funzjoni ħażina tal-organi kienet rappurtati mill-investigaturi fir-rapporti ta' dawn il-każijiet. Titjeb kienet rappurtati fis-sistemi kardijaċi, nervuži, 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. Kienet rappurtati 3 pazjenti b'HES u CEL b'assoczazzjoni ma' riarrangamenti tal-ġene 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 respons ematologiku, respons ċitoġenetiku u/jew respons molekulari shih.

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

Sar studju wieħed ta' faži 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 kienet malinni u metastatiku. F'dan l-istudju 147 pazjent gew reclutati u mqassma 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 patologika ta' GIST malinno pozittiv ghall-Kit li ma setax jitneħħha b'operazzjoni u/jew inkella li kien metastatiku. Bħala rutina, kienet dejjem isiru testijiet tal-immunoistokimika b'anti-korpi Kit (A-4502, anti-serum poliklonali tal-fenek, 1;100; Korporazzjoni DAKO, Carpinteria, CA) skont analizi permezz ta' metodu ta' kumpless magħmul minn avidin-biotin-peroxidase wara li jkun irkuprat l-antiġen.

L-evidenza primarja tal-effikaċċja kienet ibbażata fuq rati ta' respons oggettivi. It-tumuri riedu jkunu jistgħu jitkejelu 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 respons tat-tumur fil-prova STIB2222 (GIST)**

L-aqwa respons	n (%)	Id-doži kollha (n=147)	400 mg (n=73)	600 mg (n=74)
Rispons komplut	1 (0.7)			
Rispons parzjali	98 (66.7)			
Marda stabbli	23 (15.6)			
Marda progressiva	18 (12.2)			
Mħux evalwabbli	5 (3.4)			
Mħux magħrif	2 (1.4)			

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

F'żewġ studji kliniči (studju B2222 u studju bi grupp intern S0033), id-doža ta' imatinib kienet miżjudha għal 800 mg kuljum fil-pazjenti li kienet għaddejjin tajjeb bid-doži aktar baxxi ta' 400 mg u 600 mg kuljum. Id-doža kienet miżjudha għal 800 mg kuljum f'total ta' 103 pazjenti; 6 pazjenti kisbu respons parzjali u f'21 il-marda ġiet stabbli wara żieda fid-doža b'benefiċċju kliniku globali ta' 26%. Mit-tagħrif ta' sigurtà disponibbli, żieda fid-doža għal 800 mg kuljum f'pazjenti li kienet għaddejjin

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

#### Studji kliniči b'GIST awžiljari

Fl-ambjent awžiljari, imatinib kien investigat fi studju tal-faži III, multiċentriku, double-blind, fuq perjodu twil ta' zmien u kkontrollat bi placebo (Z9001) li kien jinvolvi 773 pazjent. L-etajiet ta' dawn il-pazjenti kien fuq medda bejn it-18 u l-91 sena. Il-pazjenti li kienu inkluži kellhom dijanjos i stologika ta' GIST primarju li kien jesprimi l-proteina Kit permezz ta' immunokimika u d-daqi tat-tumur ta'  $\geq 3$  cm fl-akbar kejl, bi tneħħija għalkollox ta' GIST primarju b'operazzjoni fi zmien 14-70 jum qabel ma nkitbu. Wara t-tnejħiha b'operazzjoni ta' GIST primarju, il-pazjenti ġew randomizzati għal waħda miż-żewġ ferghat: 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 minħabba kwalunkwe kawża.

Imatinib tawwal b'mod sinifikanti l-RFS, b'75% tal-pazjenti li ma regħax kellhom il-marda fit-38 xahar fil-grupp ta' imatinib vs. 20 xahar fil-grupp bi placebo (95% CIs, [30 – ma tistax tittieħed stima]; [14 – ma tistax tittieħed 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 tergħi' 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 tergħi' toħroġ f'pazjenti wara l-operazzjoni tal-GIST primarju tagħħom 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 mitotiki kienet disponibbli għal 556 mill-popolazzjoni ta' 713 il-pazjent mill-popolazzjoni ta' intenzjoni li tīġi 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-Patologija tal-Forzi Armati (AFIP) tal-Istati Uniti huma murija f'Tabu 7. L-ebda beneficiċju ma kien osservat fil-gruppi ta' riskju baxx u fil-gruppi ta' riskju baxx ħafna. L-ebda beneficiċju 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 /	Proporzjon globali ta' periklu (95%CI)*	Rati ta' RFS (%)	
			Nru. ta' pazjenti		12-il xahar	24 xahar
			Imatinib vs placebo		Imatinib vs placebo	Imatinib vs placebo
NIH	Baxx	29.5	0/86 vs. 2/90	N.E. 0.59 (0.17; 2.10) 0.29 (0.18; 0.49)	100 vs. 98.7 100 vs. 94.8 94.8 vs. 64.0	100 vs. 95.5 97.8 vs. 89.5 80.7 vs. 46.6
	Intermedju	25.7	4/75 vs. 6/78		100 vs. 98.1 100 vs. 100	100 vs. 93.0 97.8 vs. 100
	Għoli	44.8	21/140 vs. 51/127		97.9 vs. 90.8 98.7 vs. 56.1	97.9 vs. 73.3 79.9 vs. 41.5
AFIP	Baxx Hafna	20.7	0/52 vs. 2/63	N.E. N.E. 0.16 (0.03; 0.70) 0.27 (0.15; 0.48)	100 vs. 98.1 100 vs. 100	100 vs. 93.0 97.8 vs. 100
	Baxx	25.0	2/70 vs. 0/69		97.9 vs. 90.8	97.9 vs. 73.3
	Moderat	24.6	2/70 vs. 11/67		98.7 vs. 56.1	79.9 vs. 41.5
	Għoli	29.7	16/84 vs. 39/81			

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

Studju ieħor multiċentriku, open label, ta' faži III (SSG XVIII/AIO) qabbel 400 mg/jum imatinib matul kura ta' 12-il xahar kontra 36 xahar ta' kura f'pazjenti wara tnejħiha b'operazzjoni ta' GIST u wieħed minn dawn li ġejjin: dijametru tat-tumur > 5 cm u l-ghadd mitotiku > 5/50 high power fields (HPF); jew dijametru tat-tumur > 10 cm u kwalunkwe għadd mitotiku jew tumur ta' kull daqs bl-ghadd mitotiku > 10/50 HPF jew tumuri li nfaqqhu 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-etià 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 aħħari primarju tal-istudju kien ta' sopravivenza mingħajr rikorrenza (RFS), iddefinita bħala ż-żmien mid-data ta' randomizzazzjoni sad-data ta' rikorrenza jew mewt minħabba 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.

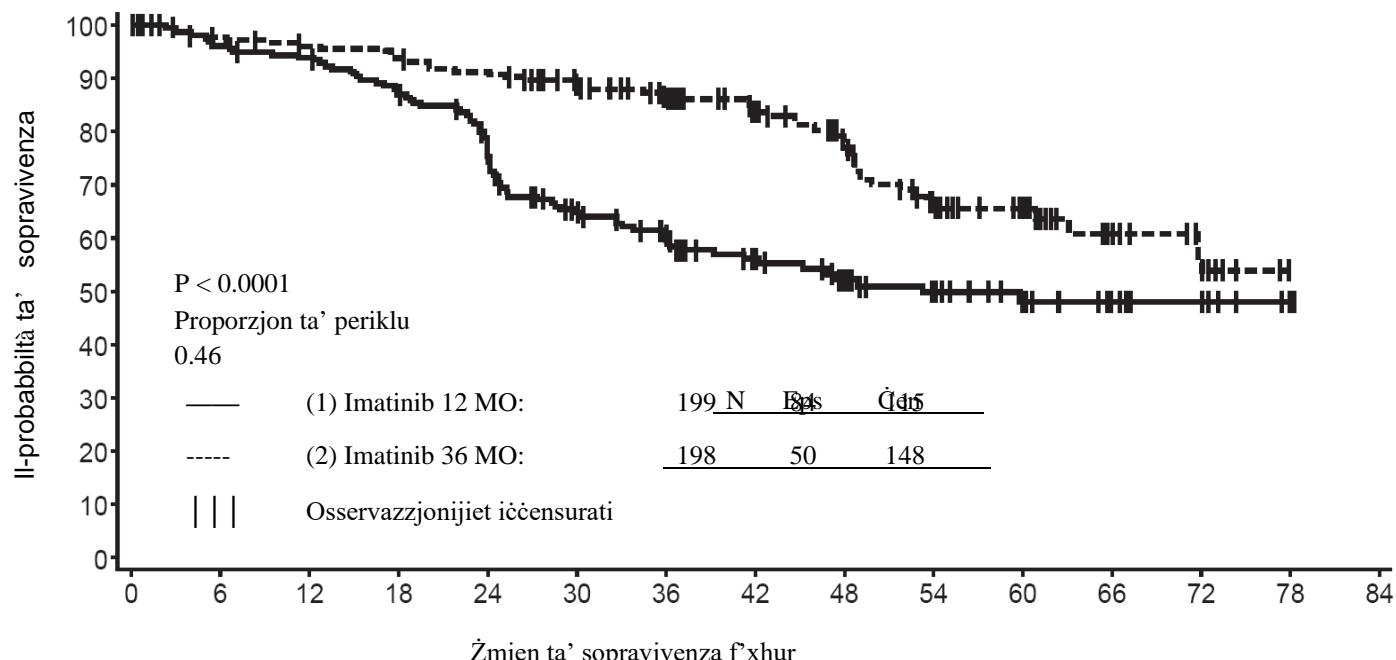
L-ghadd totali ta' mwiet kien ta' 25 għall-grupp ta' 12-il xahar kura u ta' 12 għall-grupp ta' 36 xahar kura.

Il-kura b'imatinib għal 36 xahar kienet superjuri għall-kura ta' 12-il xahar fl-analiżi tal-ITT, li tinkludi l-istudju tal-popolazzjoni shiħa. 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 jitfasslu l-ebda konkluzjonijiet għal sottogruppi ta' mutazzjoni li huma l-inqas komuni minħabba l-ġħadd żgħir ta' avvenimenti osservati.

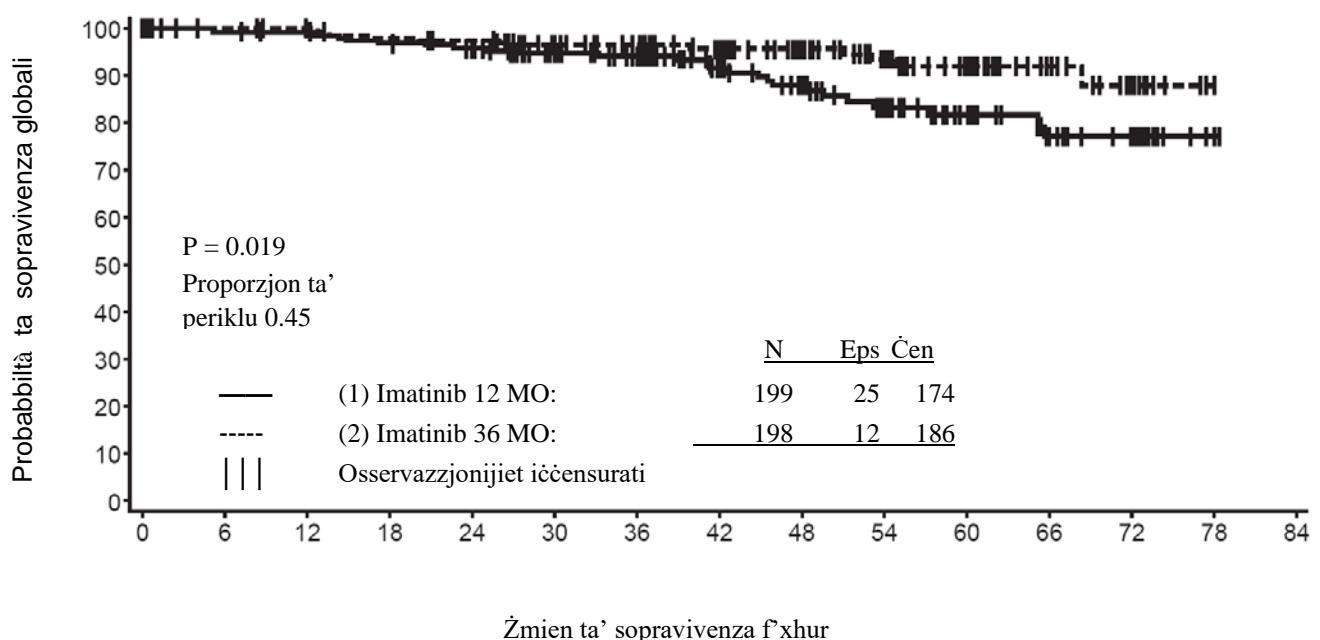
**Tabella 8 Kura ta' 12-il xahar u 36 xahar b'Imatinib (Prova SSGXVIII/AIO)**

	<b>Grupp ta' kura ta' 12-il xahar</b>	<b>Grupp ta' kura ta' 36 xahar</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 aħħari primarju ta' sopravivenza mingħajr rikorrenza (popolazzjoni ITT)**



**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 pozittiv għal c-Kit. Kienu rrappurtati 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 metastatiku f'doži 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 setghu wasslu għal riżultati klinici mhawdin.

### Studji kliniči f'DFSP

Prova klinika waħda ta' Fażi II, open label, f'ħafna čentri (studju B2225) kien imwettaq b'12-il pazjent b'DFSP kurata b'imatinib 800 mg kuljum. L-etajiet tal-pazjenti kienu bejn 23 u 75 sena; DFSP kien metastatiku, reġa' hareġ fil-post wara li kien tneħha b'operazzjoni, u kien meqjus li aħjar ma jerġax issir operazzjoni oħra ta' tneħħija fil-ħin tad-dħul fl-istudju. L-evidenza primarja tal-effikaċċa kienet bażata fuq rati ta' rispons oggettivi. Mit-12-il pazjent reklutat, 9 wrew rispons, wieħed komplet u 8 parzjali. Wara, tlieta minn dawk li wrew rispons parzjali tneħħitilhom il-marda permezz ta'operazzjoni. It-terapija fi studju B2225 damet medja ta' 6.2 xhur, l-aktar li damet kienet 24.3 xhur. 6 pazjenti oħra b'DFSP kurati b'imatinib kienu rappurtati f'5 rapporti dwar każijiet, b'etajiet li jvarjaw minn 18-il xahar sa 49 sena. Il-pazjenti adulti rappurtati fil-pubblikazzjoni kienu kurati jew b'400 mg (4 każijiet) jew 800 mg (każ 1) imatinib kuljum. Il-pazjent pedjatriku rċieva 400 mg/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 ivarja bejn 4 ġimghat u aktar minn 20 xahar. It-translokazzjoni t17:22)[(q22:q13)], jew il-prodott tal-ġene tiegħi, instab fil-pazjenti kollha li wrew rispons għall-kura b'imatinib.

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

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

### Il-farmakokinetiċi ta' imatinib

Il-farmakokinetiċi ta' imatinib kienu stmati għal doža 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-biodisponibiltà 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 doža mill-ħalq, kienet kbira. Meta ingħata fl-istess ħin ma' ikla li kien fiha xaham, 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 sīgħat), bi tnaqqis żgħir fl-AUC (7.4%) meta mqabbla ma' dawk ta' pazjenti sajmin. L-effett ta' operazzjonijiet gastro-intestinali li jkunu saru fl-imghoddi fuq l-assorbiment tal-mediċina ma' gewx investigati.

### Distribuzzjoni

F'konċentrazzjonijiet ta' imatinib li kienu klinikament relevanti, 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 saħha 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<sub>(0-48h)</sub>). Ir-radjuattività l-oħra fiċ-ċirkolazzjoni kienet minħabba numru ta' metabolu 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<sub>50</sub> 50 μM) u fluconazole (IC<sub>50</sub> 118 μM) li inibixxew il-metaboliżmu ta' imatinib b'mod li seta' kellu xi relevanza klinika.

Ir-riżultati *in vitro* wrew li imatinib jinibixxi b'mod kompetittiv lis-sustanzi markaturi li fuqhom jaħdnu l-enzimi CYP2C9, CYP2D6 u CYP3A4/5. Il-valuri K<sub>i</sub> fil-mikrosomi tal-fwied tal-bniedem kienu 27, 7.5 u 7.9 μmol/l, rispettivament. L-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' imatinib fil-pazjenti jvarjaw minn 2-4 μmol/l, u għalda qstant huwa possibbli li jinibixxi l-metaboliżmu permezz ta' CYP2D6 u/ jew CYP3A4/5 ta' medicini 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<sub>i</sub>=34.7 μM). Dan il-valur ta' K<sub>i</sub> huwa bill-wisq ogħla mill-livelli ta' imatinib mistennja li jkunu fil-plażma tal-pazjenti, u għalda qstant 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-<sup>14</sup>C, bejn wieħed u ieħor 81% tad-doża kienet irkuprata fi żmien 7 ijiem fl-ippurgar (68% tad-doża) u fl-awrina (13% tad-doża). 25% tad-doża ta' imatinib kienet eliminata fil-forma mhux mibdula (5% fl-awrina, 20% fl-ippurgar) u l-bqija kienu tnejħew bħala sustanzi li jirriżultaw mill-metaboliżmu.

### Farmakokinetici tal-plażma

Wara li l-medicina ngħatat mill-ħalq lil numru ta' voluntiera li kienu f'saħħithom, it-t<sub>½</sub> kien ta' bejn wieħed u ieħor 18-il siegħa, u dan jiissu ġerixxi li doża ta' darba kuljum hija xierqa. L-AUC medja tiżid b'mod linjari ma' żieda fid-doża, u ż-żieda fl-AUC medja hija wkoll proporzjonal għad-doża f' doži ta' bejn 25-1,000 mg ta' imatinib mill-ħalq. Ma kien hemm l-ebda bidla fil-farmakokinetici 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.

### Farmakokinetici f'pazjenti b'GIST

F'pazjenti b'GIST l-esponenti f'livelli fissi, kien 1.5-il darba oħla minn dak li ġie osservat f'pazjenti b'CML li kienu fuq l-istess doża (400 mg kuljum). Skont analizi farmakokinetika preliminari tal-popolazzjoni f'pazjenti b'GIST, jidher li kien hemm tlett varjanti (albumina, WBC, u bilirubina) li kellhom relazzjoni mal-farmakokinetici ta' imatinib li kienet statistikament sinifikanti. Tnaqqis fil-livell ta' albumina rriżulta fi tnaqqis fit-tnejħija (CL/f); u livelli oħla ta' WBC wasslu għal tnaqqis ta' CL/f. Madankollu, dawn l-assocjazzjonijiet 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.

### Farmakokinetici tal-popolazzjoni

Skont analizi tal-farmakokinetici tal-grupp ta' pazjenti b'CML, kien hemm effett żgħir tal-età fuq il-volum ta' distribuzzjoni (żieda 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/siegha, filwaqt li f'pazjent ta' 100 kg il-clearance titla' għal 11.8 l/siegha. Dawn l-effetti mhumiex meqjusa qawwija biżżejjed biex jiġiustifikaw xi aġġustament tad-doża li jkun bbażat fuq il-piż tal-ġisem f'kilogrammi. Il-farmakokinetici ta' imatinib huma l-istess fin-nisa u fl-irġiel.

#### Farmakokinetici fit-tfal u fl-adolexxenti

Bhal fl-adulti, imatinib kien assorbit malajr wara li nghata mill-ħalq lill-pazjenti pedjatriċi fi studju ta' faži I u ta' faži II. Doži fit-tfal u fl-adolexxenti 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' doža 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 ġabra ta' analizi farmakokinetika fost il-popolazzjoni ta' pazjenti pedjatriċi b'disturbi ematoloġiči (CML, PH+ALL, jew disturbi ematoloġiči oħrajn ittrattati b'imatinib), it-tnejħha ta' imatinib tiżidied skont l-erja tas-superficje tal-ġisem (BSA). Wara korrezzjoni tal-effett tal-BSA, demografiċi oħrajn bħall-età, il-piż u l-indiċi tal-massa tal-ġisem ma kellhomx effetti sinifikanti klinikament fuq l-espożizzjoni ta' imatinib. L-analiżi kkonfermat li l-espożizzjonijiet ta' imatinib f'pazjenti pedjatriċi mogħtija 260 mg/m<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) kienet l-istess bħal dawk f'pazjenti adulti li nghataw 400 mg jew 600 mg imatinib darba kuljum.

#### Indeboliment fil-funzjoni tal-organi

Imatinib u s-sustanzi li jirriżultaw mill-metabolizmu tiegħu ma jitneħħewx mill-kliewi f'xi ammonti li huma sinifikanti. Pazjenti li jsorfu 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 darbejn akbar, li tikkorrispondi għal żieda ta' 1.5-il-darba fl-AGP tal-plasma, li miegħu imatinib jinrabat bil-qawwa. Il-clearance tal-mediċina ħielsa ta' imatinib hija probabbli simili bejn pazjenti b'indeboliment tal-kliewi u dawk b'funzjoni tal-kliewi normali, peress li l-eliminazzjoni renali tirrappreżenta mezz ta' eliminazzjoni minuri għal imatinib (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

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

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

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

Studji fuq l-effett tossiku minn doži ripetuti wrew xi tibdil ematoloġiku, 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 fiziż-żewġ speċi. Ma kienx hemm tibdil isto-patoloġiku fil-fwied tal-far. Fi klieb li kienu kurati għal ġimġħatejn kien hemm effett tossiku qawwi fuq il-fwied, b'żieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied, nekroži taċ-ċelluli tal-fwied, nekroži tat-tubu tal-bajl, u iperplażja tat-tubu tal-bajl.

F'xadini li kienet hadu l-kura għal ġimġħatejn kien hemm effett tossiku fuq il-kliewi, b'mineralizzazzjoni fokali u tessiegħi tat-tubi ż-żgħar tal-kliewi u nefroži tubulari. Kien hemm żidiet fil-livelli tan-nitrogenu tal-ureja fid-demm u tal-kreatinina f'hafna minn dawn l-annimali. Fil-firien, kien hemm iperplażja tal-epitelju transizzjonali fil-papilla renali u fil-bużżejjeqa tal-awrina meta ntużaw

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

Fi studju li sar fuq ix-xadini, fuq 39-il ġimġha, ma ġiex stabbilit in-NOAEL (livell fejn ma jkunux osservati effetti avversi), bl-aktar doža baxxa ta' 15 mg/kg, li tīgi bejn wieħed u ieħor terz tal-ogħla doža possibbli fil-bniedem li hija 800 mg jekk wieħed jibbażha fuq l-erja tas-superfiċje tal-ġisem. Il-kura wasslet biex infel-żonijiet tal-malarja li s-soltu jkunu mrażżna f'dawn l-annimali, minnflok ikomplu jiħżienu.

Imatinib ma kienx meqjus li kelli 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 sarej fuq ċelluli mammiferi (l-ovarju tal-hamster Ċiniż) irriżulta li imatinib kelli effett tossiku fuq il-ġeni fil-presenza ta' attivazzjoni metabolika. Żewġ sustanzi li huma intermedjarji fil-process tal-manifattura, u li jinstabu wkoll fil-prodott finali, jirriżulta li jwasslu għal tibdil ġenetiku, skont l-assayi Ames. Fl-assay fuq il-limfoma fil-ġurdien, wieħed minn dawn l-intermedjarji kien pożittiv ukoll.

Fi studju fuq il-fertilità, f'firien ta' sess maskili li nghataw il-mediciċina 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 doža ta' 60 mg/kg, li hi bejn wieħed u ieħor ekwivalenti għall-ogħla doža klinika possibbli ta' 800 mg/jum, jekk wieħed iqis l-erja tas-superfiċje tal-ġisem. Dan ma rriżultax meta d-doži li ntużaw kien 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 feminili nghataw 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'doža ta' 60 mg/kg, il-firien tas-sess feminili kellhom numru sinifikanti ta' feti li ntilfu wara l-impjant tal-bajda u numru iżgħar ta' feti hajjin. Ma kienx hemm l-istess effett meta d-doži kien ta'  $\leq 20$  mg/kg.

Fi studju fuq l-effett li trattament mill-ħalq jista' jkollu fuq l-iżvilupp kemm qabel kif ukoll wara t-tweliż fil-far, kien hemm tisfija ħamra mill-vagina f'dak il-grupp li ha doža ta' 45 mg/kg/jum u dan ġara jew fl-14-il jum jew fl-15-il jum tat-tqala. Bl-istess doža, n-numru ta' wild li twieldu mejtin kif ukoll in-numru ta' dawk li mietu fil-jiem bejn 0-4 wara t-tweliż, kieni oħħla. B'doža tal-istess livell, il-piżżejjiet medji tal-wild F<sub>1</sub>, kien inqas mit-tweliż sa ma kellhom jinqatlu, u n-numru ta' boton li laħqu l-kriterju tas-separazzjoni tal-prepużju kien ukoll kemm kemm inqas. Il-fertilità tal-grupp F<sub>1</sub> ma kienetx affettwata, filwaqt li n-numru ta' feti li naqṣu mill-piż żid u numru iżgħar ta' feti baqgħu hajjin b'doža ta' 45 mg/kg/jum. Il-livell li fiha ma kienx hemm effett kemm fl-ommijiet kif ukoll fil-ġenerazzjoni F<sub>1</sub> kien ta' 15 mg/kg/jum (kwart tal-ogħla doža possibbli fil-bniedem, li hija 800 mg).

Imatinib kelli effett teratoġeniku fil-far, meta nghata f-iż-żmien l-organoġenesi f'doži ta'  $\geq 100$  mg/kg, li jiġi bejn wieħed u ieħor ekwivalenti għall-ogħla doža klinika ta' 800 mg/jum, jekk wieħed jikkunsidra l-erja tas-superfiċje tal-ġisem. L-effetti teratoġenici kienu jinkludu *exencephaly* jew *encephalocele*, u assenza/daqs iżgħar tal-ġħadu tal-ġbin u assenza tal-ġħadu 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-tweliż) meta mqabbel ma' organi mmirati magħrufa f'firien adulti. Fl-istudju dwar l-effett tossiku fil-minorenni, effetti fuq it-tkabbir, dewmien fil-ftuħ vaġinali u s-separazzjoni tal-prepużju kienu osservati f'madwar 0.3 sa darbtejn l-esponiment pedjatriku medju fl-ogħla doža rrakkomandata ta' 340 mg/m<sup>2</sup>. Barra minn hekk, mortalità kienet osservata f'annimali minorenni (madwar il-faži tal-ftim) f'madwar darbtejn l-esponiment pedjatriku medju fl-ogħla doža rrakkomandata 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. Ezami istopatologiku tad-dixxidenti wera kardjomijopatija (iż-żewġ sessi), avvanz ta' nefropatija kronika (firien femminili) u papilloma tal-

glandola tal-prepuzju bħala il-kawża principali tal-mewt jew għax kellhom jinqatlu. L-organi li ntlqatu b'tibdil neoplastiku kienu l-kliewi, il-bużżeeqa 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/karcinoma tal-glandola tal-prepuzju/klitoris dehru 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-adolexxeneti (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/karcinoma tal-kliewi, il-bużżeeqa tal-awrina u papilloma tal-uretra, l-adenokarcinomi tal-imsaren, l-adenomi tal-glandoli paratajrojd, it-tumuri benini u malinni tal-mudullun tal-glandoli adrenali u tal-papillomi/karcinomi tal-istonku mingħajr il-glandoli dehru 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-mekkaniżmu u r-rilevanza ta' dawn is-sejbiet fl-istudju ta' karcinoma fil-far għall-bnedmin għadhom ma ġewx iċċarati.

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

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

## 6. TAGHRIF FARMAČEWTIKU

### 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

Polyvinyl alcohol (E1203)  
Talc (E553b)  
Polyethylene glycol (E1521)  
Iron oxide, yellow (E172)  
Iron oxide, red (E172)

### 6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

### 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott medicinali

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 medicinali m'għandux bżonn ġażna speċjali.

#### **6.5 In-natura tal-kontenit u ta' dak li hemm go 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' doža 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' doža 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 ħtiġijiet 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/TIĞDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 01 ta' Lulju 2013

Data tal-ahħar tiġid: 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>.

## **ANNESS II**

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĞ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŽU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŽU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

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

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

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

Accord Healthcare Single Member S.A.  
64th Km National Road Athens,  
Lamia, Schimatari, 32009, il-Greċċa

Il-fuljett tal-pakkett stampat tal-prodott mediċinali għandu jiddikjara l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbl għar-rilaxx tal-lott ikkonċernat.

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

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

## **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 mnijżla 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 EFFIKAČI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

**ANNESS III**  
**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA****KARTUNA GHALL-FOLJA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

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 (bħala 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 MEDIĆINALI 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 MEHTIEĞA**

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 MEDICINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, 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/1/13/845/001-004  
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 ĢENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU**

**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 MEDICINALI**

Imatinib Accord 100 mg pilloli miksi ja 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**

Użu orali

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA****KARTUNA GHALL-FOLJA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

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 MEDIĆINALI 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 MEHTIEĞA**

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 SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, 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 ĢENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Imatinib Accord 400 mg

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

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluž.

**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 MEDICINALI**

Imatinib Accord 400 mg pilloli miksijsa b'rita

Imatinib

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

Accord

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

Užu orali

**B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-utent

**Imatinib Accord 100 mg pilloli mikṣija b'rita  
Imatinib Accord 400 mg pilloli mikṣija b'rita**  
Imatinib

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

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

### F'dan il-fuljett:

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

### 1. X'inhu Imatinib Accord u għalxiex jintuża

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

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

**Lewkimja majelojd kronika (CML).** Il-lewkimja hija kanċer taċ-ċelloli bojod tad-demm. Dawn iċ-ċelloli bojod issoltu jgħinu lill-ġisem biex jiġgieled l-infezzjonijiet. Lewkimja majelojd kronika hija forma ta' lewkimja fejn iċ-ċelloli bojod (li jissejħu majelojd), jibdew jitkatru mingħajr kontroll.

- **Lewkimja limfoblastika akuta pozittiva 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 jiġgieled l-infezzjonijiet. Lewkimja limfoblastika akuta hija forma ta' lewkimja li fiha certi ċelluli bojod abnormali (li jissejħu limfoblasts) jibdew jitkatru mingħajr kontroll. Imatinib Accord jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli.

### Imatinib Accord huwa kura f'adulti għall-:

- **Mard majelodisplastiku/majeloproliferattiv (MDS/MPD).** Dawn huma grupp ta' mard tad-demm li bihom iċ-ċelluli tad-demm jibdew jitkatru mingħajr kontroll. Imatinib Accord jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli f'xi sottotipi ta' dawn il-mard.
- **Sindrome ipereżinofilika (HES) u/jew Lewkimja eżinofilika kronika (CEL).** Dawn huma mard tad-demm li bihom ftit miċ-ċelluli bojod tad-demm (li jissejħu eżinofils) jibdew jitkatru 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 jibdew jitkatru 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 jaħdem Imatinib Accord jew għala din il-medicina ġiet ordnata lilek, staqsi lit-tabib tiegħek.

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

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

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

### Tiħux Imatinib Accord

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

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

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

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Imatinib Accord:

- jekk tħalli jew kont xi darba tħalli minn problemi fil-fwied, fil-kliewi jew fil-qalb.
- jekk qed tieħu l-medicina b'levothyroxine minħabba li tneħħietlek it-tajrojd.
- jekk qatt kellek jew jekk issa jista' jkun li għandek l-infezzjoni tal-epatite B. Dan minħabba li Imatinib Accord jiġi jwassal sabiex epatite B jerġa' jiġi attiv, u fxi każżejjiet dan jista' jkun fatali. Il-pazjenti ser jiġu cċekjati bir-reqqa mit-tabib tagħhom għal sinjalji ta' din l-infezzjoni qabel ma tibda l-kura.
- jekk ikkollok tbenġil, fsada, deni, għejja u konfużjoni meta tieħu Imatinib Accord, ikkuntattja lit-tabib tiegħek. Dawn jistgħu jkunu sinjalji ta' ħsara fil-kanali tad-demm magħrufa bħala mikroangjopatja trombotika (TMA - *thrombotic microangiopathy*).

Jekk xi punti minn dawn jgħoddu għalik, **għid lit-tabib qabel tieħu Imatinib Accord.**

Inti tista' ssir sensittiv għax-xemx waqt li qed tieħu Imatinib Accord. Importanti li tgħatti dawk il-partijiet ta' għismek 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 iżżejjid malajr ħafna fil-piż. Imatinib Accord jiġi jikkawża ż-żamma ta' fluwidli fil-ġisem tiegħek (żamma severa ta' fluwidli).

Waqt li tkun qed tieħu Imatinib Accord, it-tabib se jiċċekkja b'mod regolari sabiex jara jekk il-medicina tkunx qed taħdem. Ser jittihdulek ukoll testijiet tad-demm 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 taħbi is-sentejn li jsorfu b'CML. Hemm esperjenza limitata fi tfal u f'adolexxenti li jsorfu minn Ph-pożittiva ALL u esperjenza limitata ħafna fi tfal u f'adolexxenti b'MDS/MPD, DFSP, GIST u HES/CEL.

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

### Medicini oħra u Imatinib Accord

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ġad-dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediciċini oħra, anki dawk mingħajr ricetta (bħal paracetamol) u inkluži mediciċini derivati minn ħxejjex (bħal St John's Wort). Xi mediciċini jistgħu jtellfu l-effett ta' Imatinib Accord meta jittieħdu flimkien. Jistgħu iżi idu jew inaqqsu 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-mediciċini oħra.

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

### Tqala, treddiġi 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-mediciċina.
- Imatinib Accord mhuwiex irrakkommandat għal waqt it-tqala sakemm ma jkunx hemm bżonn ċar minħabba li jista' jagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek. It-tabib tiegħek ser jiġi diskuti r-riskji possibbi bl-użu ta' Imatinib Accord waqt it-tqala.
- Nisa li jistgħu johorġu tqal għandhom jingħataw parir sabiex jużaw miżuri ta' kontraċċejżjoni 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, minħabba li jista' jagħmel il-ħsara lit-tarbija tiegħek.
- Pazjenti mhassba dwar il-fertilità meta qed jingħataw kura b'Imatinib Accord għandhom jikkonsultaw mat-tabib tagħhom.

### Sewqan u thaddim ta' magni

Int jista' jħossok sturdut/a jew imħeddel/imħedda jew ikollok vista mċajpra waqt li tkun qed tieħu din il-mediciċina . Jekk jiġi dan,, issuqx jew tuża xi għodod jew magni sakemm thħossok aħjar mill-ġdid.

### 3. Kif għandek tieħu Imatinib Accord

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

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

Tieqafxi milli tieħu Imatinib Accord sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx biex tagħmel hekk. Jekk int ma tistax tieħu l-mediciċina hekk kif ippreskrivhiekk 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 eż-żu 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 tittieħed bhala 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 tittieħed bhala 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 tittieħed bhala pillola waħda ta' 100 mg **darba** kuljum. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jżid id-doża għal 400 mg, li għandha tittieħed bhala 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 tittieħed bhala 4 pilloli ta' 100 mg jew pillola waħda ta' 400 mg filgħodu u 4 pilloli ta' 100 mg jew pillola waħda ta' 400 mg filgħaxija).

## **Użu fit-tfal u fl-adolexxenti**

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

## **Meta u kif għandek tieħu Imatinib Accord**

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

Jekk ma tkunx tista' tħalli 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 kollo.
- Ladarba l-pillola tkun dabat, ixrob kull ma jkun hemm fit-tazza minnufih. Jista jkun għad hemm traċċi tal-pillola li ma tkunx dabat 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 żball 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, ħudha 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 doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

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

#### **4. Effetti sekondarji possibbi**

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

**Xi effetti sekondarji jistgħu jkunu serji. Ghid 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' fluwid).
- Sinjali ta' infezzjoni bħal deni, tkexkix ta' bard qawwi, uġiġ fil-griżmejn jew ulċeri fil-ħalq. Imatinib Accord jiġi jnaqqaslek in-numru ta' ċelluli tad-demm bojod għalhekk int jista' jaqbdek infezzjonijiet iktar faċilment.
- Jekk ikollok fsada mhux mistennija jew titbenġel (mingħajr ma tkun weġġgħajt lilek innifsek qabel).

**Mħux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa pazjent wieħed minn kull 100) **jew rari** (jistgħu jaffettwaw sa pazjent wieħed minn kull 1,000)

- Uġiġ f'sidrek, qalb thabba b'mod mhux regolari (sinjali ta' disturbi fil-qalb).
- Sogħla, diffikultà fit-teħid tan-nifs jew tweġġa biex tieħu n-nifs (sinjali ta' disturbi fil-pulmun).
- Thoss rasek ġafifa, sturdut jew tintilef minn sensik (sinjali ta' pressjoni tad-demm baxxa).
- Thossox ma tiflaħx (nawsja), b'nuqqas ta' aptit, l-awrina tkun skura, il-ġilda jew għajnejk jisfaru (sinjal ta' disturbi fil-fwied).
- Raxx, ġilda ġamra bin-nuffati fuq ix-xofftejn, għajnejn, il-ġilda jew il-ħalq, ġilda titqaxxar, deni, dbabar ħomor jew vjola mghollija fil-ġilda, ħakk, sensazzjoni ta' ħruq, joħorġu l-ponot (sinjal ta' disturbi fil-ġilda).
- Ugiġi qawwi fl-addome, demm fir-rimettar, fl-ippurgar jew fl-awrina, l-ippurgar ikun iswed (sinjal ta' disturbi gastrointestinali).
- Tnaqqis sever f'kemm tagħmel awrina, iħossok bil-ġħatx (sinjal ta' disturbi fil-kliewi).
- Thossox ma tiflaħx (nawsja) bid-dijarea u bir-rimettar, uġiġ fl-addome jew deni (sinjal ta' disturbi fl-imsaren).
- Ugiġi ta' ras qawwi, dgħufija jew paraliżi tar-riglejn u d-dirgħajn jew il-wiċċ, tbatxi biex titkellem, telf mis-sensi f'salt wieħed (sinjal ta' disturbi tas-sistema nervuża bħalma huma fsada jew nefha fl-ġħadu tar-ras/fil-mohħ).
- Ĝilda pallida, thoss l-għeja u qtugħi ta' nifs u jkollok awrina skura (sinjal ta' livelli baxxi ta' ċelluli ħomor tad-demm).
- Ugiġi f'għajnejk, jew il-vista tiegħek tmur lura, fsada fl-ġħajnejn.
- Ugiġi fl-ġħadu jew il-ġogi (sinjal ta' osteonekrosi).
- Nfafet fuq il-ġilda jew il-membrani mukużi (sinjal ta' pemfigu).
- Swaba ta' saqajk u ta' jdejk imnemmin jew keshin (sinjal tas-sindrome ta' Raynaud).
- Infjammazzjoni f'daqqa tal-ġilda u ħmura (sinjal ta' infezzjoni fil-ġilda msejħha ċellulite).
- Tbatija biex tisma'.
- Dghajufija fil-muskoli u spażmi b'ritmu tal-qalb abnormali (sinjal ta' bidla fl-ammont ta' potassium fid-demm tiegħek).
- Tbengil.

- Uġiġħ fl-istonku u jħossok ma tiflaħx (nawsja).
- Spażmi fil-muskoli bid-deni, awrina ħamra fil-kannella, uġiġħ jew dgħufija fil-muskoli tiegħek (sinjali ta' disturb fil-muskoli).
- Ugiġi pelviku xi kultant flimkien ma' nawżea u rimettar bi fsada vaġinali mhux mistennija, sensazzjoni ta' sturdament jew ħass hażin minħabba tnaqqis fil-pressjoni tad-demm (sinjali ta' disturb fl-ovarji jew fil-ġuġi tiegħek).
- Nawsja, qtugħi ta' nifs, taħbi 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-demm).
- Emboli fil-vini ż-żgħar (mikroangjopatija trombotika).

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

- Taħlita ta' raxx qawwi mifrux, thossok ma tiflaħx, deni, livell għoli ta' certi ċelluli bojod tad-demm jew ġilda jew ghajnejn sofor (sinjali ta' sufficejra) bi qtugħi ta' nifs, uġiġħ/skumdità fis-sider, tnaqqis sever ta' awrina u thossok bil-ġħatx eċċ. (sinjali ta' reazzjoni allergika relatata mal-kura).
- Indeboliment kroniku tal-kliewi
- Rikorrenza (riattivazzjoni) tal-infezzjoni tal-epatite B meta kellek l-epatite B fil-passat (infezzjoni fil-fwied).

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

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

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

- Ugiġħ ta' ras jew iħossok għajjen/a.
- Tqalligħ (nawsja), iħossok ma tiflaħx (rimettar), dijarrea jew indiġistjoni.
- Raxx.
- Bugħawwieg, ugiġħ fil-muskoli, fil-ġogi jew fl-ġħadam, waqt li qed tieħu t-trattament b' Imatinib Accord jew wara li tkun waqaft tieħu Imatinib Accord.
- Nefha fl-ġħajnejn jew fl-ġħekiesi.
- Żieda fil-piż.

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

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

- Anoressija, nuqqas fil-piż jew tibdil fis-sens tat-togħma.
- Thossock sturdut jew mingħajr saħha.
- Diffikultà biex torqod (insomnja).
- Żieda fid-dmugħ bil-ħakk, ħmura u nefha (konġuntivite), għajnejn idemmgħu jew viżjoni mċajpra.
- Tinfaraġ.
- Ugiġħ jew nefha fl-addome, gass fl-istonku ħruq ta' stonku jew stitikezza.
- Hakk.
- Jihfielek jew jaqalek xaghrek b'mod mhux tas-soltu.
- Tnemnim tal-idejn jew is-saqajn.
- Ulċeri fil-halq.
- Ugiġħ u nefha fil-ġogi.
- Halq xott, ġilda xotta jew l-ġħajnejn tinhass xotta.
- Żieda jew tnaqqis fis-sensittività tal-ġilda.
- Fwawar tas-ħħana, dehxiet jew ħruġ ta' għaraq matul il-lejl.

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

## Mhux komuni (jistgħu jaffettaww sa pazjent wieħed minn kull 100):

- Sogħla, mnieħer inixxi jew miżdud, sensazzjoni ta' toqol jew uġiġħi meta tagħfas il-parti 'l fuq mill-ghajnejn jew mal-ġnub tal-imnieħer, konġestjoni tal-imnieħer, tagħtas, uġiġħi fil-griżmejn, b'uġiġħ ta' ras jew mingħajr (sinjali ta' infel-żaqqa fil-passaġġ ta' fuq tan-nifs).
- Uġiġħ ta' ras qawwi bħal uġiġħ pulsanti jew sensazzjoni pulsanti, normalment fuq naħha waħda tar-ras akkumpanjat minn nawsja, rimettar u sensittivitā għad-dawl jew ħsejjes (sinjali ta' emigranja).
- Sintomi jixbħu l-influenza.
- Uġiġħ jew sensazzjoni ta' ħruq meta tghaddi l-awrina, żieda fit-temperatura tal-ġisem, uġiġħ fiż-żaqqa jew il-parti pelvika, awrina tagħti fl-ahmar jew kannella jew imdardra (sinjali ta' infel-żaqqa fil-passaġġ tal-awrina).
- Uġiġħ u nefha fil-ġogji (sinjali ta' artralgħja).
- Sensazzjoni kostanti ta' dieqa u telf ta' interess, li jwaqqfuk milli tkompli bl-attivitajiet normali tiegħek (sinjali ta' depressjoni).
- Thoss apprensjonji u tinkwieta flimkien ma' sinjali fiziċċi bħal qalb thabbat tgħaġġġel, tegħreq, roġħda, ġalq xott (sinjali ta' ansjetà).
- Nghas/sturdament/irrqad eċċessiv.
- Movimenti ta' tregħid (roġħda).
- Indeboliment tal-memorja.
- Impuls irrezistibbli li cċaqlaq riġlejk (sindromu ta' rrekwitezza fir-riġlejn).
- Tisma' ħsejjes (eż. tisfir, żanżin) fil-widnejn li m'għandhomx sors estern (żanżin tal-widnejn ).
- Pressjoni tad-demm għolja (ipertensjoni).
- Tifwieq.
- Infjammazzjoni tax-xufftejn.
- Diffikultà biex tibla' .
- Tegħreq iktar.
- Skolorazzjoni tal-ġilda.
- Dwiefer fraġili.
- Hotob ħomor jew ponot b'rás bajda madwar l-għeruq tax-xagħar, possibilment b'uġiġħ, ħakk jew sensazzjoni ta' ħruq (sinjali ta' infjammazzjoni tal-follikoli tax-xagħar, magħrufa wkoll bħala follikulite).
- Raxx tal-ġilda bil-qxur (dermatite esfoljattiva).
- Tkabbir tas-sider (li jista' jseħħ fl-irġiel jew nisa).
- Uġiġħ persistenti u/jew sensazzjoni ta' toqol fit-testikoli jew il-parti t'isfel taż-żaqqa, uġiġħi meta tghaddi l-awrina, waqt kopulazzjoni sesswali jew eġakulazzjoni, demm fl-awrina (sinjali ta' edema tat-testikoli).
- Ma jkunx jista' jkollok jew iżżomm erezzjoni (disfunzjoni erettili).
- Mestrwazzjoni qawwija jew irregolari.
- Diffikultà tikseb/iżżomm l-eċċitament sesswali.
- Tnaqqis fl-apptit sesswali.
- Ugiġħ fil-bezzul.
- Thossox ġeneralment ma tiflaħx.
- Infezzjoni virali bħal ponta tad-deni.
- Ugiġħ fil-parti t'isfel tad-dahar li jirriżulta minn disturb tal-kliewi.
- Żieda fil-frekwenza li tghaddi l-awrina.
- Żieda fl-apptit.
- Ugiġħ jew sensazzjoni ta' ħruq fil-parti ta' fuq taż-żaqqa u/jew fis-sider (ħruq ta' stonku), nawsja, rimettar, rifluss ta' aċċidu, thossox mimli u minfuħ, feċi jagħtu fl-iswed (sinjali ta' ulċera fl-istonku).
- Ebusija fil-ġogji u l-muskoli.
- Riżultati mhux normali tat-testijiet tal-laboratorju.
- Boċċoċ ħomor li jweġġgħu fil-ġilda, ugiġħ fil-ġilda, ħmurija fil-ġilda (infjammazzjoni tat-tessut xaħmi taħt il-ġilda).

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

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

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

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

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

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

### Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

## 5. Kif taħżeen Imatinib Accord

- Żomm din il-mediċina fejn ma tidħirx u ma tintlaħhaqx mit-tfal.  
Tużax din il-mediċina 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.
- Ghall-folji tal-PVC/PVdC/Alu  
Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
- Ghall-folji Alu/Alu  
Din il-mediċina m'għandhiex bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.
- M'għandek tuża pakkett li jkun bil-ħsara jew juri sinjal ta' tbagħħbis.  
Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għaddekk tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### 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 polyvinyl alcohol (E1203), talc (E553b), polyethylene glycol (E1521), iron oxide yellow (E172) u iron oxide red (E172).

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

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

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

Imatinib Accord 100 mg pilloli miksijsa b'rita jiġu 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' doža waħda perforati tal-PVC/PVdC/Alu jew Alu/Alu f'pakketti b'daqqs ta' 30x1, 60x1, 90x1, 120x1 jew 180x1 pillola miksijsa b'rita.

Imatinib Accord 400 mg pilloli miksijsa b'rita jiġu 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' doža wahda perforati tal-PVC/PVdC/Alu jew Alu/Alu f'pakketti b'daqqs ta' 30x1, 60x1 jew 90x1 pillola miksijsa b'rita.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid 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. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Il-Polonja

Accord Healthcare Single Member S.A.  
64th Km National Road Athens,  
Lamia, Schimatari, 32009, il-Grecja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġibok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Dtentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.  
Tel: +34 93 301 00 64

EL  
Win Medica A.E.  
Tel: +30 210 74 88 821

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

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