

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Imatinib medac 100 mg kapsuli ibsin

Imatinib medac 400 mg kapsuli ibsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Imatinib medac 100 mg kapsuli ibsin

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

Imatinib medac 400 mg kapsuli ibsin

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

Eċċipjent(i) b'effett magħruf:

Imatinib medac 100 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha 12.518 mg ta' lactose monohydrate.

Imatinib medac 400 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha 50.072 mg ta' lactose monohydrate.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa

Imatinib medac 100 mg kapsuli ibsin

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

Imatinib medac 400 mg kapsuli ibsin

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Imatinib medac huwa indikat għall-kura ta'

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

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Għal dozi ta' 400 mg u aktar (ara r-rakkomandazzjoni dwar id-dożagġ hawn taht) kapsula ta' 400 mg (li ma tinqasamx) hi disponibbli.

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

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

Pożoloġija fil-każ ta' pazjenti adulti b'CML

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

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

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

Pożoloġija għal-CML f'pazjenti pedjatriċi

Id-dozi f'pazjenti pedjatriċi għandhom ikunu bbażati fuq l-erja tas-superfiċje tal-ġisem (mg/m^2). Doża ta' $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ kuljum hija rakkomandata f'pazjenti pedjatriċi li jkollhom CML f'fażi kronika u CML fil-fażi aċċelerata (sabiex ma tinqabizx id-doża totali ta' 800 mg). Il-fażi aċċelerata hi fażi intermedjarja bejn il-fażi kronika u l-bidu tal-kriżi tal-blasts; hi kkunsidrata bħala l-ewwel manifestazzjoni ta' rezistenza għat-terapija. Il-kura tista' tingħata bħala doża darba kuljum jew inkella id-doża ta' kuljum tista' tinqasam f'darbtejn – wahda filghodu u wahda filghaxija. Ir-rakkomandazzjoni tad-doża bhalissa hija bażata fuq numru żgħir ta' pazjenti pedjatriċi (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2). M'hemmx esperjenza bil-kura ta' tfal taht is-sentejn.

Żidiet fid-dożi minn 340 mg/m² kuljum għal 570 mg/m² kuljum (sabiex ma tinqabizx id-doża totali ta' 800 mg) tista' titqies jekk ma jkunx hemm effetti avversi severi u newtopenija jew tromboċitopenija severi li ma jkunux relatati ma' lewkimja taht dawn iċ-ċirkostanzi: avvanz tal-marda (ikun f'liema żmien ikun) meta ma jkunx hemm rispons ematologiku sodisfaċenti wara mill-inqas 3 xhur ta' kura; meta ma jkunx hemm rispons ċitogenetiku wara mill-inqas 12-il xahar ta' kura, jew meta jkun hemm telf ta' rispons ematologiku u/jew ċitogenetiku li jkun(u) inkiseb(bu) qabel. Wara li tkun żdiedet xi doża, l-pazjenti għandhom jiġu monitorjati bir-reqqa, minhabba f'riskju akbar ta' effetti avversi b'dożi oghla.

Požoloġija għall-Ph+ ALL f'pazjenti adulti

Id-doża rakkomandata ta' imatinib hija 600 mg/jum għal pazjenti adulti b'Ph+ ALL. Esperti ematologiċi fl-immaniġġjar ta' din il-marda għandhom jissorveljaw it-terapija matul il-fażijiet kollha tal-kura.

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

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

Požoloġija għall-Ph+ ALL fi tfal

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

Požoloġija għal MDS/MPD f'pazjenti adulti

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

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

Požoloġija għal HES/CEL f'pazjenti adulti

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

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

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

Požoloġija għal DFSP f'pazjenti adulti

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

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

Effetti avversi mhux ematologiċi

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

Jekk ikun hemm żieda fil-livelli ta' bilirubina għal > 3 x l-ogħla limitu istituzzjonali tan-normal (*institutional upper limit of normal: IULN*) jew tat-transaminases tal-fwied għal > 5 x l-IULN, imatinib m'għandux jingħata sakemm il-livell tal-bilirubina jinżel lura għal < 1.5 x l-IULN u dak tat-transaminase għal < 2.5 x l-IULN. Meta l-livelli jinżlu, imatinib jista' imbagħad jitkompla b'doża ta' kuljum imnaqqsa.

Fil-kbar id-doża għandha titnaqqas minn 400 mg għal 300 mg jew inkella minn 600 mg għal 400 mg, jew minn 800 mg għal 600 mg, u f'pazjenti pedjatriċi minn 340 mg għal 260 mg/m²/jum.

Effetti ematologici avversi

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

Tibdil fid-doża meta jkun hemm newtopenija u tromboċitopenija:

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

Indikazzjonijiet terapewtiċi	Tossiċità min newtopenija u tromboċitopenija	Modifika tal-pożoloġija
HES/CEL (doża tal-bidu 100 mg)	ANC < $1.0 \times 10^9/l$ u/jew plejtlits < $50 \times 10^9/l$	1. Waqqaf imatinib sakemm l-ANC $\geq 1.5 \times 10^9/l$ u l-plejtlits $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Erġa ibda imatinib bid-doża ta' qabel (i.e. qabel ir-reazzjoni avversa severa).
CML fil-faży kronika, MDS/MPD (doża tal-bidu 400 mg) HES/CEL (b'doża ta' 400 mg)	ANC < $1.0 \times 10^9/l$ u/jew plejtlits < $50 \times 10^9/l$	1. Waqqaf imatinib sakemm l-ANC $\geq 1.5 \times 10^9/l$ u l-plejtlits $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Erġa ibda l-kura b'imatinib bid-doża ta' qabel (i.e. qabel ir-reazzjoni avversa severa). 3. Fil-każ li l-ANC jerga' < $1.0 \times 10^9/l$ u/jew il-plejtlits < $50 \times 10^9/l$, erġa irrepeti Nru. 1 u erġa ibda imatinib b'doża mnaqqsa ta' 300 mg.
CML fil-faży kronika pedjatrika (doża tal-bidu 340 mg/m ²)	ANC < $1.0 \times 10^9/l$ u/jew plejtlits < $50 \times 10^9/l$	1. Waqqaf imatinib sakemm l-ANC $\geq 1.5 \times 10^9/l$ u l-plejtlits $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Erġa ibda l-kura b'imatinib bid-doża ta' qabel (i.e. qabel ir-reazzjoni avversa severa). 3. Fil-każ li l-ANC jerga' < $1.0 \times 10^9/l$ u/jew il-plejtlits < $50 \times 10^9/l$, erġa irrepeti Nru. 1 u erġa ibda imatinib b'doża mnaqqsa ta' 260 mg/m².
CML fil-faży aċċelerata u blast crisis u Ph+ ALL (doża tal-bidu 600 mg)	^a ANC < $0.5 \times 10^9/l$ u/jew plejtlits < $10 \times 10^9/l$	1. Ara jekk iċ-ċitopenija hiex relatata mal-lewkimja (permezz ta' aspirat mill-mudullun jew bijospija). 2. Jekk iċ-ċitopenija ma tkunx relatata mal-lewkimja, naqqas id-doża ta' imatinib għal 400 mg. 3. Jekk iċ-ċitopenija tippersisti għal ġimagħtejn, erġa naqqas għal 300 mg. 4. Jekk iċ-ċitopenija tippersisti għal 4 ġimgħat u għadha mhix relatata mal-lewkimja, waqqaf imatinib sakemm ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ u l-plejtlits $\geq 20 \times 10^9/l$, imbagħad erġa ibda l-kura b'300 mg.
CML fil-faży aċċelerata pedjatrika u blast crisis (doża tal-bidu 340 mg/m ²)	^a ANC < $0.5 \times 10^9/l$ u/jew plejtlits < $10 \times 10^9/l$	1. Ara jekk iċ-ċitopenija hiex relatata mal-lewkimja (permezz ta' aspirat mill-mudullun jew bijospija). 2. Jekk iċ-ċitopenija ma tkunx relatata mal-lewkimja, naqqas id-doża ta' imatinib għal 260 mg/m². 3. Jekk iċ-ċitopenija tippersisti għal ġimagħtejn, erġa naqqas għal 200 mg/m². 4. Jekk iċ-ċitopenija tippersisti għal 4 ġimgħat u għadha mhix relatata mal-lewkimja, waqqaf imatinib sakemm ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ u l-plejtlits $\geq 20 \times 10^9/l$, imbagħad erġa ibda l-kura b'200 mg/m².

DFSP (doża ta' 800 mg)	ANC < 1.0 x 10 ⁹ /l u/jew plejtlits < 50 x 10 ⁹ /l	1. Waqqaf imatinib sakemm l-ANC ≥ 1.5 x 10 ⁹ /l u l-plejtlits ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Erġa ibda l-kura b'imatinib b'600 mg. 3. Fil-każ li l-ANC jerga' < 1.0 x 10 ⁹ /l u/jew il-plejtlits < 50 x 10 ⁹ /l, erġa irrepeti Nru. 1 u erġa ibda imatinib b'doża mnaqqsa ta' 400 mg.
ANC = l-ghadd assolut tan-newtrofils (<i>absolute neutrophil count</i>) ^a li ssehh wara mill-anqas xahar mill-bidu tal-kura		

Popolazzjonijiet speċjali

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

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

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

Klassifika ta' fwied li ma jkunx jahdem normali:

Fwied ma jahdimx normali	Testijiet tal-funzjoni tal-fwied
Hafif	Bilirubina totali: = 1.5 ULN AST: >ULN (jista' jkun normali jew <ULN il-bilirubina totali jkun >ULN)
Moderat	Bilirubina totali: >1.5-3.0 ULN AST: li jkun
Sever	Bilirubina totali: >3-10 ULN AST: li jkun

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

AST = aspartate aminotransferase

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

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

Metodu ta' kif għandu jinghata

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

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Meta imatinib jinghata fl-istess hin ma' medikazzjonijiet oħrajn, jista' jkun hemm nuqqas ta' qbil magħhom. Wiehed għandu joqgħod attent meta imatinib jittiehed ma' inibituri tal-protease, antifungali azole, ċerti makrolidi (ara sezzjoni 4.5), substrati ta' CYP3A4 b'tieqa terapewtika dejqa (eż. cyclosporine, pimozone, tacrolimus, sirolimus, ergotamine, diergotamine, fentanyl, alfentanil, terfenadine, bortezomib, docetaxel, quinidine) jew warfarin jew derivattivi oħrajn ta' coumarin (ara sezzjoni 4.5).

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

Ipotirojdiżmu

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

Epatotossicità

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

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

Riattivazzjoni tal-epatite B

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

Il-pazjenti għandhom jiġu ttestjati għal infezzjoni tal-HBV qabel ma tinbeda l-kura bi imatinib. L-esperti fil-mard tal-fwied u fil-kura tal-epatite B għandhom jiġu kkonsultati qabel ma tibda l-kura f'pazjenti b'seroloġija pożittiva tal-epatite B (inklużi dawk bil-marda attiva) u għal dawk il-pazjenti li nstabu pożittivi għall-infezzjoni tal-HBV matul il-kura. Portatuti tal-HBV li jehtieġu l-kura b'imatinib għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u għal sintomi tal-infezzjoni attiva tal-HBV waqt il-kura u għal diversi xhur wara li tintemm il-kura (ara sezzjoni 4.8).

Żamma ta' fluwidi

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

b'mod regolari. Żieda fil-piż mhux mistennija għandha tkun investigata bir-reqqa u jekk ikun hemm bżonn għandhom jingħataw għajna ta' support u jittiehdu miżuri terapewtiċi. Fi provi kliniċi, kien hemm żieda ta' dawn il-kazijiet f'pazjenti aktar anzjani u dawk li kienu soffrew minn mard tal-qalb. Għaldaqstant, għandu jkun hemm kawtela f'pazjenti li qalbhom ma taħdimx normali.

Pazjenti b'mard tal-qalb

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

F'pazjenti b'sindrome iperesinofilika (HES) b'infiltazzjoni moħbija ta' ċelluli HES ġol-mijokardju, kazijiet iżolati ta' xokk kardjoġeniku/disfunzjoni tal-ventrikolu tax-xellug ġew assoċjati ma'degranulazzjoni ta' ċelluli HES mal-bidu tat-terapija b'imatinib. Il-kondizzjoni kienet rappurtata bħala reversibbli meta ingħataw steroidi b'mod sistemiku, miżuri ta' support ċirkulatorju, u interruzzjoni ta' imatinib b'mod temporanju. Peress li effetti avversi kardijaċi kienu rrapportati 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 wiehed minnhom ikun anormali, segwi flimkien ma' speċjalista kardjologu u l-użu profilattiku ta' steroidi sistemici (1-2 mg/kg) għal ġimgħa jew ġimgħtejn flimkien ma' imatinib għandu jkun kkunsidrat meta tinbeda t-terapija.

Emorraġija gastrointestinali

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

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

Sindrome tal-lisi tat-tumur

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

Testijiet tal-laboratorju

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

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

Kienu rrapportati każijiet ta' dewmien fir-rata li biha ikunu qed jikbru tfal u preadolescenti mogħtija imatinib. Fi studju ta' osservazzjoni fil-popolazzjoni pedjatrika b'CML, kien irrappurtat tnaqqis statistikament sinifikanti (imma ta' rilevanza mhux ċerta klinikament) fil-punteggi ta' devjazzjoni standard tat-tul medju wara 12 u 24 xahar ta' trattament f'żewġ sottogruppi żgħar irrispettivament mill-istat ta' pubertà jew sess. Huwa rrakkomandat li wieħed josserva mill-qrib ir-rata li biha jkunu qed jikbru l-pazjenti pedjatriki meta jingħataw trattament b'imatinib (ara sezzjoni 4.8).

Lactose

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Minhabba r-riskji miżjuda magħrufa ta' hrug ta' demm minhabba imatinib (eż. emorraġija), 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, minflok derivattivi ta' coumarin bħal warfarin.

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

In-vitro, imatinib jinibixxi paracetamol O-glucuronidation b'valur K_i ta' 58.5 mikromol/l. Din l-inibizzjoni ma ġietx osservata *in vivo* wara l-ġħoti ta' imatinib 400 mg u paracetamol 1000 mg. Dożi oġhla ta' imatinib u paracetamol ma ġewx studjati. Għaldaqstant għandha tintuża kawtela meta jkunu qed jintużaw dożi għoljin ta' imatinib u paracetamol flimkien.

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu johorġu tqal

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

Tqala

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

Treddigh

Hemm tagħrif limitat dwar id-distribuzzjoni ta' imatinib fil-halib tas-sider. Studji f'żewġ nisa li kienu qed iredgħu rrivelaw li kemm imatinib kif ukoll il-metabolit attiv tiegħu jistgħu jiġu ddistribwiti fil-

halib tas-sider. Il-proporzjon fil-halib u l-plażma studjat f'pazjenta wahda kien iddeterminat li kien 0.5 ghal imatinib u 0.9 għall-metabolit, li jissuġġerixxi distribuzzjoni oghla tal-metabolit fil-halib. Meta tikkunsidra l-konċentrazzjoni ikkombinata ta' imatinib u tal-metabolit u l-akbar ammonti ta' halib li t-trabi jiehdu kuljum, l-esponiment totali jkun mistenni li jkun baxx (~10% ta' doża terapewtika). Madankollu, minhabba li l-effetti ta' esponiment tat-tarbija għal doża baxxa ta' imatinib mhumieq magħrufa, nisa li qed jiehdu imatinib m'għandhomx ireddegħu.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati li jista' jkollhom effetti oħra mhux mixtieqa, bħal sturdament, vista mċajpra jew nġhas 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 tas-sigurtà

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

Fi provi kliniċi b'CML, it-twaqqif tal-prodott mediċinali investigattiv minhabba reazzjonijiet avversi tal-kura kienu osservati f'2.4% tal-pazjenti li jkunu għadhom kif ġew dijanjostikati, 4% tal-pazjenti fil-fażi kronika avvanzata wara li falliet terapija b'interferon, 4% tal-pazjenti fil-fażi aċċelerata wara li falliet terapija b'interferon u 5% tal-pazjenti bi blast crisis wara li falliet it-terapija b'interferon. F'GIST, il-prodott mediċinali investigattiv kellu jitwaqqaf minhabba reazzjonijiet avversi relatati ma' imatinib f'4% tal-pazjenti. L-effetti avversi kienu simili fl-indikazzjonijiet kollha, bl-eċċezzjoni ta' tnejn. Kien hemm aktar majelosuppressjoni f'pazjenti b'CML milli f'GIST, probabbli minhabba l-marda nnifisha. Fl-istudju f'pazjenti b'GIST li ma jistax jitneħħa b'operazzjoni u/jew li huwa metastatiku 7 (5%) tal-pazjenti 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 tal-tumur jistgħu jkunu serji u kulltant jwasslu għall-mewt. Fiz-żewġ każijiet, l-aktar effett avvers relatat mal-mediċina li kien rappurtat ($\geq 10\%$) kienu tqallih ħafif, rimettar, dijarrea, uġiġ addominali, għejja, majalġja, bughawwieġ u raxx. Edemi suprfiċjali kienu sejbiet komuni fl-istudji kollha u kienu deskritti l-aktar mad-dawra tal-ghajnejn jew fir-riglejn. Madankollu, dawn l-edemi rarament kienu severi u jistgħu jkunu maniġġjati b'dijuretiċi, mizuri ta' support oħrajn jew billi titnaqqas id-doża ta' imatinib.

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

Reazzjonijiet avversi varji bħall-effużjoni fil-plewra, axxite, edima pulmonari u zieda mġhaġġla tal-piz b'edima suprfiċjali jew mingħajra tista' tkun deskritta b'mod kollettiv bħala "żamma ta' fluwidi". Dawn ir-reazzjonijiet normalment jistgħu jiġu maniġġjati billi jitwaqqaf imatinib b'mod temporanju u b'dijuretiċi u mizuri ta' kura xierqa oħrajn. Madankollu, dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jkunu serji jew ta' theddida għall-hajja u ħafna pazjenti bi blast crisis mietu wara li sofrew minn

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

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

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

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

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

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

Tabella 1 Sommarju f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
<i>Mhux komuni:</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nasofaringite, pulmonite ¹ , sinużite, ċellulite, infezzjoni tan-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju, influwenza, infezzjoni tal-passaġġ tal-awrina, gastro-enteretite, sepsi
<i>Rari:</i>	Infezzjoni tal-fungu
<i>Mhux magħruf:</i>	Riattivazzjoni tal-epatite B*
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	
<i>Rari:</i>	Sindrome tal-lisi tat-tumur
<i>Mhux magħruf:</i>	Emorraġija mit-tumur/nekrozi tat-tumur*
Disturbi fis-sistema immuni	
<i>Mhux magħruf:</i>	Xokk anafilattiku*
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
<i>Komuni ħafna:</i>	Newtopenija, tromboċitopenija, anemija
<i>Komuni:</i>	Panċitopenija, newtopenija bid-deni
<i>Mhux komuni:</i>	Tromboċitemija, limfopenija, dipressjoni tal-mudullun, eżinofolja, limfadenopatija
<i>Rari:</i>	Anemija emolitika
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	
<i>Komuni:</i>	Anoressija
<i>Mhux komuni:</i>	Ipokalemija, zieda fl-aptit, ipofosfatemija, nuqqas ta' aptit, deidrazzjoni, gotta, iperuriċemija, iperkalċemija, iperglicemija, iponatremija
<i>Rari:</i>	Iperkalemija, ipomagneżimja
Disturbi psikjatriċi	
<i>Komuni:</i>	Nuqqas ta' rqad
<i>Mhux komuni:</i>	Dipressjoni, tnaqqis fil-libido, ansjetà
<i>Rari:</i>	Stat konfużjonali
Disturbi fis-sistema nervuża	
<i>Komuni ħafna:</i>	Uġigh ta' ras ²
<i>Komuni:</i>	Sturdament, paresteżija, tibdil tat-togħma, ipoesteżija
<i>Mhux komuni:</i>	Emigranja, nġhas, sinkope, newropatija periferali, tixkil fil-memorja, xjatika, sindrome tas-sieq irrekwieta, tregħid, emorraġija ċerebrali
<i>Rari:</i>	Żieda fil-pessjoni ta' ġol-kranju, konvulżjonijiet, nevrte ottika
<i>Mhux magħruf:</i>	Edima ċerebrali*
Disturbi fl-ghajnejn	
<i>Komuni:</i>	Edema ta' habbet il-ghajn, zieda fid-dmugh, emorraġija tal-konguntiva,

	konguntivite, ghajn tinhass xotta, vista mċajpra
<i>Mhux komuni:</i>	Irritazzjoni tal-ghajnejn, uġigh fl-ghajnejn, edema orbitali, emorraġija fl-isklera, emorraġija fir-retina, blefarite, edema makulari
<i>Rari:</i>	Katarretti, glawkoma, papilledema
<i>Mhux magħruf:</i>	Emorraġija fil-vitriju*
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
<i>Mhux komuni:</i>	Vertigo, tisfir fil-widnejn, telf tas-smigh
Disturbi fil-qalb	
<i>Mhux komuni:</i>	Palpitazzjonijiet, takikardja, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb ³ , edema fil-pulmun
<i>Rari:</i>	Arritmija, fibrillazzjoni atrijali, attakk tal-qalb, infart mijokardijaku, angina pectoris, effużjoni perikardjali
<i>Mhux magħruf:</i>	Perikardite*, tamponade kardijaku*
Disturbi vaskulari⁴	
<i>Komuni:</i>	Fwawar, emorraġija
<i>Mhux komuni:</i>	Pressjoni għolja, ematoma, ematoma subdurali, kesha periferali, pressjoni baxxa, fenomenu ta' Raynaud
<i>Mhux magħruf:</i>	Trombozi/emboliżmu*
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
<i>Komuni:</i>	Qtugh ta' nifs, epistassi, soghla
<i>Mhux komuni:</i>	Effużjoni fil-plewra ⁵ , uġigh fil-faringi u fil-laringi, faringite
<i>Rari:</i>	Uġigh fil-plewra, fibrozi fil-pulmun, pressjoni għolja fil-pulmun, emorraġija fil-pulmun
<i>Mhux magħruf:</i>	Insuffiċjenza respiratorja akuta ¹¹ *, marda tal-interstizju tal-pulmun*
Disturbi gastro-intestinali	
<i>Komuni hafna:</i>	Dardir, dijarea, rimettar, dispepsja, uġigh fl-addome ⁶
<i>Komuni:</i>	Gass fl-istonku, nefha fl-addome, ittella' mill-istonku, stitikezza, ħalq xott, gastrite
<i>Mhux komuni:</i>	Stomatite, ulċeri fil-ħalq, emorraġija gastro-intestinali ⁷ , tifwieq, melena, esofagite, axxite, ulċera fl-istonku, rimettar tad-demm, kejlite, disfaġja, pankreatite
<i>Rari:</i>	Kolite, iljus, marda tal-infjammazzjoni tal-imsaren
<i>Mhux magħruf:</i>	Ileus/imblukkar tal-imsaren*, titqib gastro-intestinali*, divertikulite*, ektazja vaskulari tal-antrum tal-istonku (GAVE)*
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
<i>Komuni:</i>	Zieda fl-enzimi epatiċi
<i>Mhux komuni:</i>	Iperbilirubinemija, epatite, suffejra
<i>Rari:</i>	Insuffiċjenza epatika ⁸ , nekrozi epatika
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
<i>Komuni hafna:</i>	Edema mad-dawra tal-ghajnejn, dermatite/ekzema/raxx
<i>Komuni:</i>	Ħakk, edema fil-wieċ, ġilda xotta, ħmura, alopeċja, tgħereq hafna matul il-lejl, reazzjoni ta' fotosensittività
<i>Mhux komuni:</i>	Raxx bil-ponot, kontużjoni, zieda fl-gharaq, urtikarja, ekkimozi, tidbengel malajr, ipotrikozi, ipopigmentazzjoni tal-ġilda, dermatite esfoljattiva, onikoklaži, follikulite, tikkek ħomor fil-ġilda, psorajizi, purpura, iperpigmentazzjoni tal-ġilda, joħorġu l-imsiemer
<i>Rari:</i>	Dermatozi newtrofilika bid-deni akuta (sindrome ta' Sweet), telf ta' kulur fid-dwiefer, edima angionewrotika, raxx bl-infafet, eritema multiforme, vaskulite lewkoklastika, sindrome ta' Stevens-Johnson, pustulozi ekzantematuażi mifruxa akuta (AGEP)
<i>Mhux magħruf:</i>	Sindrome ta' eritrodisasteziya palmoplantari*, keratozi lichenoid*, lichen planus*, nekrolisi tossika tal-epidermide*, raxx ikkawżat mill-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemiċi (DRESS - drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)*

Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
<i>Komuni ħafna:</i>	Spazmi fil-muskoli u bughawwiegħ, uġigh muskoluskelettrali inklużi mijalgja ⁹ , artralġja, u uġigh fl-ghadam ¹⁰
<i>Komuni:</i>	Nefha fil-ġogi
<i>Mhux komuni:</i>	Ebusija fil-ġogi u l-muskoli
<i>Rari:</i>	Dgħufija muskolari, artrite, rabdomijolizi/mijopatija
<i>Mhux magħruf:</i>	Nekrosi mhux vaskulari/nekrosi tal-ġenbejn*, ittardjar fit-tkabbir tat-tfal*
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarija	
<i>Mhux komuni:</i>	Uġigh renali, demm fl-awrina, insuffiċjenza renali akuta, žieda fil-frekwenza tal-awrina
<i>Mhux magħruf:</i>	Insuffiċjenza kronika tal-kliewi
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
<i>Mhux komuni:</i>	Ginekomastja, funzjoni ħażina tal-erezzjoni, menorraġja, mestrwazzjoni irregolari, funzjoni sesswali ħażina, uġigh fir-ras tal-beżżula, tkabbir tas-sider, edema fl-iskrotu
<i>Rari:</i>	corpus luteum emorraġiku/ċesta tal-ovarji emorraġika
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
<i>Komuni ħafna:</i>	Ritenzjoni ta' fluwidi u edema, għeja
<i>Komuni:</i>	Dgħufija, deni, anasarca, dehriet, treghid
<i>Mhux komuni:</i>	Uġigh fis-sider, thossok ma tiflahx
Investigazzjonijiet	
<i>Komuni ħafna:</i>	Žieda fil-piż
<i>Komuni:</i>	Tnaqqis fil-piż
<i>Mhux komuni:</i>	Kreatinina fid-demm iżjed, creatine phosphokinase fid-demm iżjed, lactate dehydrogenase iżjed, alkaline phosphatase fid-demm iżjed
<i>Rari:</i>	Amylase fid-demm iżjed

* Dawn it-tipi ta' reazzjonijiet fil-biċċa l-kbira kienu rrapportati mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' imatinib. Dan jinkludi rapporti spontani ta' każijiet kif ukoll avvenimenti avversi serji minn studji li għadhom għaddejjin, programmi ta' aċċess estiz, studji dwar il-farmakoloġija klinika u studji esploratorji f'indikazzjonijiet mhux approvati. Peress li dawn ir-reazzjonijiet huma rrapportati minn popolazzjoni ta' daqs mhux ċert, ma jkunx dejjem possibbli li ssir stima affidabbli tal-frekwenza tagħhom jew li tigi stabbilita relazzjoni kawżali għall-esponiment għal imatinib.

- 1) Pulmonite kienet irrappurtata b'mod l-aktar komuni f'pazjenti b'CML trasformat u f'pazjenti b'GIST. CML trasformat hu l-istadju tal-marda wara l-progressjoni tagħha mill-fażi kronika għall-fażi aċċellerata (AP) jew blast crisis (BC).
- 2) Uġigh ta' ras kien l-aktar komuni f'pazjenti b'GIST.
- 3) Fuq bazi ta' sena-pazjent, każijiet kardijaċi inklużi insuffiċjenza kongestiva tal-qalb deħru b'mod aktar komuni f'pazjenti b'CML trasformat milli f'pazjenti b'CML kroniku.
- 4) Fwawar kienu l-aktar komuni f'pazjenti b'GIST u fsada (ematoma, emorraġija) kienet l-aktar komuni f'pazjenti b'GIST u pazjenti b'CML trasformat (CML-AP u CML-BC).
- 5) Effużjoni fil-plewra kienet irrappurtata b'mod aktar komuni f'pazjenti b'GIST u f'pazjenti b'CML trasformat (CML-AP u CML-BC) milli f'pazjenti b'CML kroniku.
- 6+7) Uġigh fl-addome u emorraġija gastro-intestinali deħru b'mod l-aktar komuni f'pazjenti b'GIST.
- 8) Xi każijiet fatali ta' insuffiċjenza epatika u ta' nekrozi epatika kienu rrapportati.
- 9) Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq ġie osservat uġigh muskoluskelettrali matul it-trattament b'imatinib jew wara li jitwaqqaf għal kollox.
- 10) Uġigh muskoluskelettrali u każijiet relatati deħru b'mod aktar komuni f'pazjenti b'CML trasformat u f'pazjenti b'GIST.
- 11) Każijiet fatali kienu rrapportati f'pazjenti b'marda avanzata, infezzjonijiet severi, newtropenija severa u kondizzjonijiet serji oħra fl-istess waqt.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Riattivazzjoni tal-epatite B ġiet irrapportata f'assoċjazzjoni ma' BCR-ABL TKIs. Xi każijiet irriżultaw

f'kollass akut tal-fwied jew f'epatite fuliminanti li jwasslu għal trapjant tal-fwied jew għal riżultat fatali. (ara sezzjoni 4.4).

Anormalitajiet fit-testijiet tal-laboratorju

Ematoloġija

Fil-każ ta' CML, ċitopenji, l-aktar newtropsenja u tromboċitopenja, dejjem kienu sejbiet konsistenti, f'kull studju li sar, u kien hemm anke indikazzjonijiet li l-frekwenza tagħhom kienet tiżdied meta kienu jintużaw dożi kbar ta' ≥ 750 mg (fl-istudju ta' fażi I). Madankollu, il-frekwenzi ta' ċitopenji deheru biċ-ċar li kienu jiddependu wkoll fuq l-istadju tal-marda, tant li l-frekwenzi ta' newtropsenja tat-3 jew ir-4 grad ($ANC < 1.0 \times 10^9/l$) u tromboċitopenji (għadd tal-plejtlits $< 50 \times 10^9/l$) kienu bejn 4-6 darbiet oghla fil-*blast crisis* jew fil-fażi l-imghaġġla (59-64% u 44-63% fil-każijiet ta' newtropsenja u tromboċitopenja, rispettivament) meta mqabbla mal-frekwenzi li wiehed kien isib fil-każijiet ta' pazjenti li tkun għadha kif ġiet dijanjostikata CML fil-fażi l-kronika (16.7% newtropsenja u 8.9% tromboċitopenja). F'CML, fil-fażi l-kronika, li kienet għadha kif ġiet dijanjostikata, kien hemm newtropsenja tar-4 grad ($ANC < 0.5 \times 10^9/l$) u tromboċitopenja (għadd tal-plejtlits $< 10 \times 10^9/l$) f'3.6% u f'< 1% tal-pazjenti, rispettivament. Dawn il-fażijiet ta' newtropsenja u tromboċitopenja damu medja ta' bejn 2-3 ġimghat u minn 3 sa 4 ġimghat, rispettivament. Dawn l-effetti s-soltu jitilqu jew bi tnaqqis fid-doża, jew inkella billi l-kura b'imatinib tiegħi għal ftit, biss f'xi każijiet rari għandu mnejn ikun hemm bżonn li l-kura saħansitra titwaqqaf għal kollox. F'pazjenti pedjatriċi b'CML, l-aktar tossiċitajiet frekwenti kienu ċitopenji ta' grad 3 jew 4 li jinvolvu newtropsenja, tromboċitopenja u anemija. Dawn normalment isehhu fl-ewwel għadd ta' xhur tat-terapija.

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

Bijokimika

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

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Esperjenza b'doži oghla mid-doża terapewtika rrakkomandata hija limitata. Każi iżolati ta' doża eċċessiva b'imatinib kienu rappurtati b'mod spontanju u fil-letteratura.

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

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

Popolazzjoni adulta

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

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Effetti farmakodinamiċi

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

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

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

Studji kliniċi fil-lewkimja majelojda kronika

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

Sar studju kbir fuq livell internazzjonali, tat-tip *open-label* u mingħajr il-kontroll fil-fażi II, fuq pazjenti li kellhom CML li kienet pożittiva għall-kromosoma ta' Philadelphia (*Ph+*), fil-fażi *blast crisis* tal-marda. Fl-istudju kliniku, 38% tal-pazjenti kellhom ≥ 60 sena u 12% tal-pazjenti kellhom ≥ 70 sena.

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

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

Il-varjant ewlieni tal-effikaċja kien ir-rata ta' rispons ematoloġiku, li gie rrapportat bħala, jew rispons ematoloġiku komplet, jew l-ebda evidenza ta' lewkimja (jiġifieri l-clearance tal-blasts mill-mudullun u mid-demm, imma mingħajr mad-demm fil-periferiji jkun reġa' gie f'tiegħu bħalma jiġri fil-każ ta' rispons komplet) jew ir-ritorn għall-fażi kronika. F'dan l-istudju, 31% tal-pazjenti kellhom reazzjoni ematoloġika (36% f'pazjenti mhux ikkurati minn qabel u 22% f'pazjenti li kienu kkurati minn qabel). Ir-rata tar-rispons kienet ukoll oghla fil-pazjenti li ħadu doża ta' 600 mg (33%) meta mqabbla mal-pazjenti li kienu ħadu doża ta' 400 mg (16%, $p=0.0220$). L-istima kurrenti tas-sopravivenza medjana f'dawk li ma kinux ħadu trattament minn qabel u f'dawk li kienu ħaduh kienet ta' 7.7 u 4.7 xhur, rispettivament.

Tabella 2 Rispons f'adult bl-istudju CML

	Studju 0102 Dejta ta' 38 xahar Majelojd <i>blast crisis</i> (n=260)
	% tal-pazjenti ($CI_{95\%}$)
Rispons ematoloġiku ¹	31% (25.2-36.8)
Rispons ematoloġiku komplet (CHR)	8%
L-ebda evidenza ta' lewkimja (NEL)	5%
Ritorn għall-fażi I-kronika (RTC)	18%
Rispons ċitoġenetiku maġġuri ²	15% (11.2-20.4)
Komplet	7%
(Konfermat ³) [95% CI]	(2%) [0.6-4.4]
Parzjali	8%
¹ Kriterji ta' rispons ematoloġiku (ir-risponsijiet kollha jridu jkun ikkonfermati wara ≥ 4 ġimgħat): CHR: Fi studji 0102 [$ANC \geq 1.5 \times 10^9/l$, plejtlits $\geq 100 \times 10^9/l$, l-ebda blasts fid-demm, blasts fil-mudullun $< 5\%$ u l-ebda mard barra l-mudullun] NEL: L-istess kriterji bħal ta' CHR imma $ANC \geq 1 \times 10^9/l$ u plejtlits $\geq 20 \times 10^9/l$ RTC: $< 15\%$ blasts fil-mudullun u fid-demm fil-periferiji, $< 30\%$ blasts+promajeloċiti fil-mudullun u fid-demm fil-periferiji, $< 20\%$ bażofils fid-demm fil-periferiji, l-ebda involviment 'l barra mill-mudullun hlief għall-involviment tal-milsa u tal-fwied.	

BM = Mudullun, PB = demm fil-periferiji

² Kriterji ghar-risponsijiet ċitoġenetiċi:

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

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

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

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

Total ta' 51 pazjent pedjatriku li kienu għadhom kif ġew dijanjostikati b'CML fil-fażi kronika u li ma kinux għadhom irċevew kura kienu reklutati fi prova open-label, f'hafna ċentri, b'fergħa wahda tal-fażi II. Il-pazjenti kienu kkurati b'imatinib 340 mg/m²/jum, mingħajr interuzzjonijiet jekk ma jkunx hemm tossiċità li tillimita d-doża. Il-kura b'imatinib twassal għal rispons mghaġġel f'pazjenti pedjatriċi li kienu għadhom kif ġew dijanjostikati b'CML b'CHR ta' 78% wara 8 ġimgħat ta' terapija. Ir-rata għolja ta' CHR tkun missieħba b'żvilupp ta' rispons ċitoġenetiku komplet (CCyR) ta' 65% li jaqbel mar-riżultati miksuba fl-adulti. Minbarra hekk, rispons ċitoġenetiku parzjali (PCyR) kien evidenti f'16% għal MCyR ta' 81%. Il-maġġoranza tal-pazjenti li kisbu CCyR żviluppaw is-CCyR bejn it-3 u l-10 xahar b'hin medjan għar-rispons ibbażat fuq l-istima Kaplan-Meier ta' 5.6 xhur.

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

Provi kliniċi f'Ph+ ALL

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

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

Tabella 3 Regimen ta' kimoterapija kombinata ma' imatinib

Studju ADE10	
Qabel il-faži	DEX 10 mg/m ² orali, jiem 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., jiem 3, 4, 5; MTX 12 mg <i>intrathecal</i> , jum 1
Induzzjoni tar-remissjoni	DEX 10 mg/m ² orali, jiem 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., jiem 7, 14; IDA 8 mg/m ² i.v. (0.5 h), jiem 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² i.v. (1 h) jum 1; Ara-C 60 mg/m ² i.v., jiem 22-25, 29-32
Terapija t'acċertament I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 h), jiem 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² orali, jiem 1-20
Terapija t'acċertament II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), jiem 1-5; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 h), jiem 1-5
Studju AAU02	
Terapija t'acċertament (<i>de novo</i> Ph ⁺ ALL)	Daunorubicin 30 mg/m ² i.v., jiem 1-3, 15-16; VCR 2 mg doża totali i.v., jiem 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² i.v., jiem 1, 8; Prednisone 60 mg/m ² orali, jiem 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² orali, jiem 1-28; MTX 15 mg <i>intrathecal</i> , jiem 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg <i>intrathecal</i> , jiem 1, 8, 15, 22; Methylprednisolone 40 mg <i>intrathecal</i> , jiem 1, 8, 15, 22
Acċertament (<i>de novo</i> Ph ⁺ ALL)	Ara-C 1,000 mg/m ² /12 h i.v. (3 h), jiem 1-4; Mitoxantrone 10 mg/m ² i.v. jiem 3-5; MTX 15 mg <i>intrathecal</i> , jum 1; Methylprednisolone 40 mg <i>intrathecal</i> , jum 1
Studju ADE04	
Qabel il-faži	DEX 10 mg/m ² orali, jiem 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., jiem 3-5; MTX 15 mg <i>intrathecal</i> , jum 1
Terapija ta' induzzjoni I	DEX 10 mg/m ² orali, jiem 1-5; VCR 2 mg i.v., jiem 6, 13, 20; Daunorubicin 45 mg/m ² i.v., jiem 6-7, 13-14
Terapija ta' induzzjoni II	CP 1 g/m ² i.v. (1 h), jiem 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), jiem 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² orali, jiem 26-46
Terapija t'acċertament	DEX 10 mg/m ² orali, jiem 1-5; Vindesine 3 mg/m ² i.v., jum 1; MTX 1.5 g/m ² i.v. (24 h), jum 1; Etoposide 250 mg/m ² i.v. (1 h) jiem 4-5; Ara-C 2x 2 g/m ² i.v. (3 h, q 12 h), jum 5
Studju AJP01	

Terapija ta' induzzjoni	CP 1.2 g/m ² i.v. (3 h), jum 1; Daunorubicin 60 mg/m ² i.v. (1 h), jiem 1-3; Vincristine 1.3 mg/m ² i.v., jiem 1, 8, 15, 21; Prednisolone 60 mg/m ² /jum orali
Terapija t'acċertament	Alternar bejn kors ta' kimoterapija: Kimoterapija b'doża għolja ta' MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), jum 1, u Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12 h), jiem 2-3, għal 4 ċikli
Manteniment	VCR 1.3 g/m ² i.v., jum 1; Prednisolone 60 mg/m ² orali, jiem 1-5
Studju AUS01	
Terapija ta' induzzjoni-acċertament	Reġimen iper-CVAD: CP 300 mg/m ² i.v. (3 h, q 12 h), jiem 1-3; Vincristine 2 mg i.v., jiem 4, 11; Doxorubicine 50 mg/m ² i.v. (24 h), jum 4; DEX 40 mg/jum f'jiem 1-4 u 11-14, alternati b'MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), jum 1, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 h, q 12 h), jiem 2-3 (total ta' 8 korsijiet)
Manteniment	VCR 2 mg i.v. kull xahar għall-13-il xahar; Prednisolone 200 mg orali, 5 jiem kull xahar għall-13-il xahar
Ir-reġimens ta' kura kollha jinkludu l-użu ta' steroidi sabiex tevita mard tas-CNS.	
Ara-C: cytosine arabinoside; CP: cyclophosphamide; DEX: dexamethasone; MTX: methotrexate; 6-MP: 6-mercaptopurine VM26: Teniposide; VCR: vincristine; IDA: idarubicine; i.v.: għal ġol-vini	

Pazjenti pedjatriċi: Fl-istudju I2301, total ta' 93 pazjent pedjatriċi, adolexxenti u adulti żgħażaġh (minn sena sa 22 sena) b'Ph+ ALL issiehu fi prova f'fazi III *open-label*, multicentrika, b'koorti sekwenzjali, mhux randomizzata, u ngħataw trattament b'imatinib (340 mg/m²/kuljum) flimkien ma' kemoterapija intensiva wara terapija ta' induzzjoni. imatinib ingħata b'mod intermittenti b'koorti ta' 1-5, b'zieda fid-dewmien u bi tnedija bikrija ta' imatinib minn koorti għal koorti; koorti 1 jingħata lanqas intensità u koorti 5 jingħata l-ogħla intensità ta' imatinib (l-iktar dewmien fi granet b'doża ta' imatinib kuljum b'mod kontinwu matul l-ewwel korsijiet ta' trattament b'kemoterapija). Espożizzjoni kontinwa kuljum għal imatinib knienet waqt il-proċess ta' trattament flimkien ma' kemoterapija lil pazjenti f'koorti 5 (n=50) tejbju s-sopravivenza hielsa minn kull episodju (EFS) f'4 snin mqabbel mal-kontrolli storiċi (n=120), li ngħataw kemoterapija standard minghajr imatinib (69.6% vs 31.6%, rispettivament). L-OS stmat f'4 snin fost il-pazjenti f'koorti 5 kien ta' 83.6% mqabbel mal-44.8% fost il-kontrolli storiċi. 20 mill-50 (40%) pazjent f'koorti 5 ngħataw trapjant tal-mudullun ematopoetiku.

Tabella 4 Reġim ta' kemoterapija użata flimkien ma' imatinib fl-istudju I2301

Blokk 1 ta' tishih (3 ġimgħat)	VP-16 (100 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 1-5 Ifosfamide (1.8 g/m ² /kuljum, IV): jiem 1-5 MESNA (360 mg/m ² /doża q3h, x 8 doži/kuljum, IV): jiem 1-5 G-CSF (5 µg/kg, SC): jiem 6-15 jew sa ANC > 1500 postnadir IT Methotrexate (aġġustata skont l-età): jum 1 BISS Terapija IT tripla (aġġustata skont l-età): jum 8, 15
Blokk 2 ta' tishih (3 ġimgħat)	Methotrexate (5 g/m ² fuq medda ta' 24 siegħa, IV): jum 1 Leucovorin (75 mg/m ² fis-36 siegħa, IV; 15 mg/m ² IV jew PO q6h x 6 doži)iii: Jiem 2 u 3 Terapija IT tripla (aġġustata skont l-età): jum 1 ARA-C (3 g/m ² /doża q 12 h x 4, IV): jiem 2 u 3 G-CSF (5 µg/kg, SC): jiem 4-13 jew sa ANC > 1500 postnadir
Blokk 1 ta' tnedija mill-	VCR (1.5 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 1, 8, u 15

ġdid (3 ġimghat)	DAUN (45 mg/m ² /bolus kuljum, IV): jiem 1 u 2 CPM (250 mg/m ² /doża q12h x 4 doġ, IV): jiem 3 u 4 PEG-ASP (2500 IUnitajiet/m ² , IM): jum 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): jiem 5-14 jew sa ANC > 1500 postnadir Terapija IT tripla (aġġustata skont l-età): jiem 1 u 15 DEX (6 mg/m ² /kuljum, PO): jiem 1-7 u 15-21
Blokk 1 ta' intesifikazzjoni (9 ġimghat)	Methotrexate (5 g/m ² fuq medda ta' 24 siegħa, IV): jiem 1 u 15 Leucovorin (75 mg/m ² fis-36 siegħa, IV; 15 mg/m ² IV jew PO q6h x 6 dożi)iii: Jiem 2, 3, 16, u 17 Terapija IT tripla (aġġustata skont l-età): jiem 1 u 22 VP-16 (100 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 22-26 CPM (300 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 22-26 MESNA (150 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): jiem 27-36 jew sa ANC > 1500 postnadir ARA-C (3 g/m ² , q12h, IV): jiem 43, 44 L-ASP (6000 IUnitajiet/m ² , IM): jum 44
Blokk 2 ta' tnedija mill- ġdid (3 ġimghat)	VCR (1.5 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 1, 8 u 15 DAUN (45 mg/m ² /bolus kuljum, IV): jiem 1 u 2 CPM (250 mg/m ² /doża q12h x 4 dożi, iv): Jiem 3 u 4 PEG-ASP (2500 IUnitajiet/m ² , IM): jum 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): jiem 5-14 jew sa ANC > 1500 postnadir Terapija IT tripla (aġġustata skont l-età): jiem 1 u 15 DEX (6 mg/m ² /kuljum, PO): jiem 1-7 u 15-21
Blokk 2 ta' intesifikazzjoni (9 ġimghat)	Methotrexate (5 g/m ² fuq medda ta' 24 siegħa, IV): jiem 1 u 15 Leucovorin (75 mg/m ² fis-36 siegħa, IV; 15 mg/m ² IV jew PO q6h x 6 dożi)iii: jiem 2, 3, 16, u 17 Terapija IT tripla (aġġustata skont l-età): jiem 1 u 22 VP-16 (100 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 22-26 CPM (300 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 22-26 MESNA (150 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): jiem 27-36 jew sa ANC > 1500 postnadir ARA-C (3 g/m ² , q12h, IV): jiem 43, 44 L-ASP (6000 IUnitajiet/m ² , IM): jum 44
Manutenzjoni (ċikli ta' 8-ġimghat) Ċikli 1-4	MTX (5 g/m ² fuq medda ta' 24 siegħa, IV): jum 1 Leucovorin (75 mg/m ² fis-36 siegħa, IV; 15 mg/m ² IV jew PO q6h x 6 dożi)iii: jiem 2 and 3 Terapija IT tripla (aġġustata skont l-età): jiem 1, 29 VCR (1.5 mg/m ² , IV): jiem 1, 29 DEX (6 mg/m ² /jum PO): jiem 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /jum, PO): jiem 8-28 Methotrexate (20 mg/m ² /ġimgha, PO): jiem 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m ² , IV): jiem 29-33 CPM (300 mg/m ² , IV): jiem 29-33 MESNA IV jiem 29-33 G-CSF (5 µg/kg, SC): jiem 34-43
Manutenzjoni (ċikli ta' 8-ġimghat) Ċiklu 5	Irradjazzjoni kranjali (Blokk 5 biss) 12 Gy fi 8 frazzjonijiet għall-pazjenti kollha li huma CNS1 u CNS2 waqt id-dijanjosi 18 Gy f' 10 frazzjonijiet għal pazjenti li huma CNS3 waqt id-dijanjosi VCR (1.5 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 1, 29

	DEX (6 mg/m ² /kuljum, PO): jiem 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /kuljum, PO): jiem 11-56 (Miżmuma 6-MP matul is-6-10 ijiem ta' irrdjazzjoni kranjali mibdija fl-1 ġurnata ta' Ċiklu 5. Ibda 6-MP fl-1el ġurnata wara t-tmiem tal-irradjazzjoni kranjali.) Methotrexate (20 mg/m ² /ġimgħa, PO): jiem 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Manutenzjoni (ċikli ta' 8-ġimgħat) Ċikli 6-12	VCR (1.5 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 1, 29 DEX (6 mg/m ² /kuljum, PO): jiem 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /kuljum, PO): jiem 1-56 Methotrexate (20 mg/m ² /ġimgħa, PO): jiem 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

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

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

Ph+ ALL li jirkadi/rifrattorju: Meta imatinib intuża wahdu f'pazjenti b'Ph+ ALL li jirkadi/rifrattorju, irriżulta li, fil-53 mill-411 pazjent li setghu jiġu evalwati għar-rispons, f'rata ta' rispons ematoloġiku ta' 30% (9% kompleti) u rata ta' rispons ċitogenetiku magħgħuri ta' 23%. (Li wiehed jinnota, mill-411 pazjent, 353 kienu kkurati f'programm ta' aċċess imwessa' mingħajr ma kienet miġbura dejta dwar ir-rispons ewlieni). Il-hin medjan għall-avvanz fil-popolazzjoni globali ta' 411 pazjent b'Ph+ ALL li jirkadi/rifrattorju kienet bejn 2.6 u 3.1 xhur, u s-sopravivenza medja globali fil-401 pazjent li setghu 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' età jiet minn 55 sena 'l fuq.

Provi kliniċi f'MDS/MPD

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

Inholoq registru ta' osservazzjoni (studju L2401) sabiex tingabar *data* dwar is-sigurtà u l-effikaċja fuq medda ta' żmien fost pazjenti li jbatu minn neoplażmi majeloproliferattivi b'arranġament PGDFR- β u li kienu ttrattati bi Imatinib medac. It-23 pazjent imsieħba fir-registru ngħataw Imatinib medac f'doża medja kuljum ta' 264 mg (firxa: 100 sa 400 mg) għal tul medju ta' żmien ta' 7.2 snin (firxa minn 0.1 sa 12.7 snin). Minhabba n-natura ta' osservazzjoni ta' dan ir-registru, kien hemm disponibbli *data* ematoloġika, ċitogenetika u molekulari għal 22, 9 u 17 mit-23 pazjent imsieħba, rispettivament. Meta nqisu b'mod konservattiv li l-pazjenti b'*data* nieqsa kienu pazjenti li ma rrispondewx, is-CHR kien osservat f'20/23 (87%) pazjent, is-CCyR f'9/23 (39.1%) pazjent, u l-MR fi 11/23 (47.8%) pazjent, rispettivament. Meta r-rata ta' rispons tinhadem skont il-pazjenti b'mill-inqas evalwazzjoni wahda valida, ir-rata ta' rispons għas-CHR, għas-CCyR u għall-MR kienet ta' 20/22 (90.9%), 9/9 (100%) u 11/17 (64.7%), rispettivament.

Minbarra hekk, 24 pazjent iehor b'MDS/MPD kienu rappurtati f'13-il pubblikazzjoni. 21 pazjent kienu kkurati b'imatinib 400 mg kuljum, waqt it-3 pazjenti l-oħra irċewew dożi aktar baxxi. Fi hdx-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 habbar li dawn il-pazjenti kollha baqgħu taħt kontroll (medda bejn 32-38 xahar). L-istess pubblikazzjoni rappurtat dejta fuq żmien twil ta' follow-up minn 12 pazjenti b'MDS/MPD b'tibdil fil-ġene PDGFR (5 pazjenti minn studju B2225). Dawn il-pazjenti irċewew imatinib għal medjan ta' 47 xahar (medda 24 jum-60 xahar). F'6 minn dawn il-pazjenti, il-follow-up issa jaqbeż l-4 snin. Hdx il-pazjent kisbu CHR malajr, għaxxa kellhom fejqan għal kollox mill-anormalitajiet ċitogenetiċi u tnaqqis jew tnehhija tat-transcripts ta' fużjoni kif imkejjla mill-RT-PCR. Risponsijiet ematologiċi u ċitogenetiċi inżammu għall-medja ta' 49 xahar (medda bejn 19 u 60) u 47 xahar (medda 16-59), rispettivament. Is-sopravivenza globali hija 65 xahar minn meta saret id-dijanjsi (medda 25-234). L-użu ta' imatinib f'pazjenti li ma jkollhomx traslokazzjoni ġeneralment ma tirriżulta fl-ebda titjib.

M'hemmx provi kkontrollati fost pazjenti pedjatriċi b'MDS/MPD. Kienu rappurtati 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'dożi li jvarjaw minn 92.5 sa 340 mg/m² kuljum. Il-pazjenti kollha kellhom rispons ematologiku, rispons ċitogenetiku u/jew rispons kliniku shih.

Provi Kliniċi f'HES/CEL

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

M'hemmx provi kkontrollati fost pazjenti pedjatriċi b'HES/CEL. Kienu rappurtati tliet (3) pazjenti b'HES u CEL b'assoċjazzjoni 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/m² kuljum jew f'dożi li jvarjaw minn 200 sa 400 mg kuljum. Il-pazjenti kollha kellhom rispons ematologiku, rispons ċitogenetiku u/jew rispons molekulari shih.

Studji kliniċi f'DFSP

Prova klinika wahda ta' Fażi II, open label, f'hafna ċentri (studju B2225) kien imwettaq b'12-il pazjent b'DFSP ikkurati b'imatinib 800 mg kuljum. L-etajiet tal-pazjenti kienu bejn 23 u 75 sena; DFSP kien metastatiku, reġa hareġ fil-post wara li kien tneħħa b'operazzjoni, u kien meqjus li aħjar ma jergax issir operazzjoni oħra ta' tneħħija fil-hin tad-dhul fl-istudju. L-evidenza primarja tal-effikaċja kienet bażata fuq rati ta' rispons ogġettivi. Mit-12-il pazjent reklutat, 9 wrew rispons, wiehed komplet u 8 parzjali. Wara, tlieta minn dawk li wrew rispons parzjali tneħħitlhom il-marda permezz ta' operazzjoni. It-terapija fi studju B2225 damet medja ta' 6.2 xhur, l-aktar li damet kienet 24.3 xhur. 6 pazjenti oħra b'DFSP ikkurati b'imatinib kienu rappurtati f'5 rapporti dwar każijiet, b'etajiet li jvarjaw minn 18-il xahar sa 49 sena. Il-pazjenti adulti rappurtati fil-pubblikazzjoni kienu kkurati jew b'400 mg (4 każijiet) jew 800 mg (każ 1) imatinib kuljum. Il-pazjent pedjatriku rċieva

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

M'hemmx provi kkontrollati fost pazjenti pedjatriċi b'DFSP. Kienu rrapportati hames5 pazjenti b'DFSP u b'assoċjazzjoni ma' riarrangamenti tal-gene PDGFR fi 3 pubblikazzjonijiet. L-età ta' dawn il-pazjenti kienet minn trabi tat-twelid sa 14-il sena u imatinib ingħata f'doża ta' 50 mg kuljum jew f'doži li jvarjaw minn 400 sa 520 mg/m² kuljum. Il-pazjenti kollha kellhom rispons parzjali u/jew shih.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetiċi ta' imatinib

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

Assorbiment

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

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

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

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

Ir-riżultati *in vitro* wrew li CYP3A4 kienet l-enzima prinċipali fil-bniedem tat-tip P450 li tikkatalizza l-biotrasformazzjoni ta' imatinib. Minn fost għadd ta' medikazzjonijiet li jistgħu jingħataw fl-istess hin (acetaminophen, aciclovir, allopurinol, amphotericin, cytarabine, erythromycin, fluconazole, hydroxyurea, norfloxacin, penicillin V), kienu biss erythromycin (IC₅₀ 50 µM) u fluconazole (IC₅₀ 118 µM) li inibixxew il-metaboliżmu ta' imatinib b'mod li seta' kellu xi rilevanza klinika (ara sezzjoni 4.5).

Ir-riżultati *in vitro* wrew li imatinib jinibixxi b'mod kompetittiv lis-sustanzi markaturi li fuqhom jahdmu l-enzimi CYP2C9, CYP2D6 u CYP3A4/5. Il-valuri K_i fil-mikrosomi tal-fwied tal-bniedem kienu 27, 7.5 u 7.9 µmol/l, rispettivament. L-oghla konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' imatinib fil-pazjenti jvarjaw minn 2-4 µmol/l, u għaldaqstant huwa possibbli li jinibixxi l-metaboliżmu permezz ta' CYP2D6 u/jew CYP3A4/5 ta' prodotti mediċinali li jingħataw fl-istess hin miegħu. Imatinib ma fixkilx il-biotrasformazzjoni ta' 5-fluorouracil, izda inibixxa l-metaboliżmu ta' paclitaxel billi inibixxa b'mod kompetittiv lill-CYP2C8 (K_i=34.7 µM). Dan il-valur ta' K_i huwa bill-wisq oghla mill-livelli ta' imatinib mistennija li jkunu fil-plażma tal-pazjenti, u għaldaqstant mhux mistenni li jkun hemm interazzjoni meta jew 5-fluorouracil jew paclitaxel jingħataw flimkien ma' imatinib.

Eliminazzjoni

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

Farmakokinetiċi tal-plażma

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

Farmakokinetiċi tal-popolazzjoni

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

Farmakokinetiċi f'pazjenti pedjatriċi

Bhal fl-adulti, imatinib kien assorbit malajr wara li ngħata mill-halq lill-pazjenti pedjatriċi fi studju ta' fażi I u ta' fażi II. Doži ta' 260 u 340 mg/m²/jum f'pazjenti pedjatriċi kisbu l-istess esponiment, rispettivament, bħalma jkun hemm fl-adulti b'doži ta' 400 mg u 600 mg. Meta ġew imqabbla l-AUC₍₀₋₂₄₎ fit-8 jum u fl-1 jum fl-livell ta' doża ta' 340 mg/m²/jum, instab li l-medicina kienet akkumulat b'1.7-il darba wara doži ripetuti ta' darba kuljum.

Skont gabra ta' analiżi farmakokinetika fost il-popolazzjoni ta' pazjenti pedjatriċi b'disturbi ematoloġiċi (CML, PH+ALL, jew disturbi ematoloġiċi oħrajn ittrattati b'imatinib), it-tnehhija ta' imatinib tiżdied skont l-erja tas-superficje tal-ġisem (BSA). Wara korrezzjoni tal-effett tal-BSA, demografici oħrajn bħall-età, il-piż u l-indici 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/m² darba kuljum (mhux aktar minn 400 mg darba kuljum) jew 340 mg/m² darba kuljum (mhux aktar minn 600 mg darba kuljum) kienu l-istess bħal daww f'pazjenti adulti li ngħataw 400 mg jew 600 mg imatinib darba kuljum.

Indeboliment fil-funzjoni tal-organi

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

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

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

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

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

Il-fwied jidher li kien organu li jintlaqat mill-medicina fil-firien u fil-klieb. Kien hemm zidiet żgħar għal moderati fil-livelli tat-transaminases u kien hemm xi tnaqqis żgħir fil-livelli tal-kolesterol, tat-triglycerides, proteini totali, u tal-albumina fiż-żewġ speċi. Ma kienx hemm tibdil isto-patologiku fil-fwied tal-firien.

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

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

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

Imatinib ma kienx meqjus li kellu effett ġenotossiku meta gie ttestjat f'assay ta' ċelluli ta' batterji *in vitro* (test Ames), u f'assay ta' ċelluli mammiċi *in vitro* (limfoma fil-ġurdien) u f'test *in vivo* fuq il-mikronukleju fil-firien. F'analizi *in vitro* għal klastoġenicità (aberrazzjoni tal-kromosomi), li saret fuq ċelluli mammiċi (l-ovarju tal-ħamster Ċiniż), irriżulta li imatinib kellu effett tossiku fuq il-ġeni fil-presenza ta' attivazzjoni metabolika f'koncentrazzjoni ta' 125 µg/ml. Żewġ sustanzi li huma intermedjarji fil-proċess tal-manifattura, u li jinstabu wkoll fil-prodott finali, jirriżulta li jwasslu għal tibdil ġenetiku, skont l-assay Ames. Fl-assay fuq il-limfoma fil-ġurdien, wiehed minn dawn l-intermedjarji kien pożittiv ukoll.

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

Fi studju fuq l-effett li trattament mill-halq jista' jkollu fuq l-iżvilupp kemm qabel kif ukoll wara t-twelid fil-firien, kien hemm tisfija hamra mill-vaġina f'dak il-grupp li ha doża ta' 45 mg/kg/jum u dan gara jew fl-14-il jum jew fil-15-il jum tat-tqala. Bl-istess doża, n-numru ta' wild li twieldu mejtin kif ukoll in-numru ta' dawk li mietu fil-jiem bejn 0-4 wara t-twelid, kienu oghla. B'doża tal-istess livell, il-piżijiet medji tal-wild F₁, kienu inqas mit-twelid sa ma kellhom jinqatlu, u n-numru ta' boton li laħqu l-kriterju tas-separazzjoni tal-prepuzju kien ukoll kemm kemm inqas. Il-fertilità tal-grupp F₁ ma kienetx affettwata, filwaqt li n-numru ta' feti li naqsu mill-piż żdied u numru iżgħar ta' feti baqghu ħajjin b'doża ta' 45 mg/kg/jum. Il-livell li fih ma kienx hemm effett kemm fl-ommijiet kif ukoll fil-ġenerazzjoni F₁ kien ta' 15 mg/kg/jum (kwart tal-ogħla doża possibbli fil-bniedem, li hija 800 mg).

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

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

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

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

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

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Imatinib medac 100 mg kapsuli ibsin

Kontenut tal-kapsula

Crospovidone (tip A)

Lactose monohydrate

Magnesium stearate

Qoxra tal-kapsula

Gelatin

Yellow iron oxide (E172)

Titanium dioxide (E171)

Red iron oxide (E172)

Imatinib medac 400 mg kapsuli ibsin

Kontenut tal-kapsula

Crospovidone (tip A)

Lactose monohydrate

Magnesium stearate

Qoxra tal-kapsula

Gelatin

Yellow iron oxide (E172)

Titanium dioxide (E171)

Red iron oxide (E172)

Black iron oxide (E172)

6.2 Inkompatabbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekwazjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

Imatinib medac 100 mg kapsuli ibsin

Folji tal-PA-Aluminju/PVC/Aluminju.

Pakketti li fihom 60 kapsula iebsa.

Imatinib medac 400 mg kapsuli ibsin

Folji tal-PA-Aluminju/PVC/Aluminju.

Pakketti li fihom 30 kapsula iebsa.

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

6.6 Prekwazjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

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

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

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Il-Ġermanja

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

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

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

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 25 Settembru 2013

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

ANNEX II

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

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

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

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

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

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

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

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

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

• Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà

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

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

• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)

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

RMP agġornat għandu jiġi pprezentat:

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

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETTJA' TAGHRIF

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

A. TIKKETTA

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

Imatinib medac 100 mg kapsuli ibsin
imatinib

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Il-Ġermanja

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

EU/1/13/876/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Imatinib medac 100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

<Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.>

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Imatinib medac 100 mg kapsuli ibsin
imatinib

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

medac GmbH

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. OHRAJN

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Imatinib medac 400 mg kapsuli ibsin
imatinib

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Il-Ġermanja

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

EU/1/13/876/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Imatinib medac 400 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

<Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.>

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

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

1. ISEM IAL-PRODOTT MEDICINALI

Imatinib medac 400 mg kapsuli ibsin
imatinib

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

medac GmbH

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. OHRAJN

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzat

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Imatinib medac 100 mg kapsuli ibsin

Imatinib medac 400 mg kapsuli ibsin

imatinib

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

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Imatinib medac u għalxiex jintuża

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

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

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

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

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

Imatinib medac huwa wkoll kura f'adulti għall-:

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

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

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

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

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

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

Tihux Imatinib medac:

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

Jekk dan japplika għalik, **għid lit-tabib tieghek minghajr ma tiehu Imatinib medac**

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tieghek qabel tiehu Imatinib medac:

- jekk tbat i jew kont xi darba tbat minn problemi fil-fwied, fil-kliewi jew fil-qalb.
- jekk qed tiehu l-medicina b'levothyroxine minhabba li tneħhietlek it-tirojde.
- jekk qatt kellek jew jekk issa jista' jkun li għandek l-infezzjoni tal-epatite B. Dan minhabba li Imatinib medac jista' jwassal sabiex epatite B jerga' jiġi attiv, u f'xi każijiet dan jista' jkun fatali. Il-pazjenti ser jiġu ċċekjati bir-reqqa mit-tabib tagħhom għal sinjali ta' din l-infezzjoni qabel ma tibda l-kura.

Jekk xi punti minn dawn jghoddu għalik, **għid lit-tabib qabel tiehu Imatinib medac.**

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

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

Tfal u adoloxxenti

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

Mediċini ohra u Imatinib medac

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

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

Tqala, treddigh u fertilità

- Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tieghek qabel tiehu din il-mediċina.
- Imatinib medac mhuwiex irrakkomandat għal waqt it-tqala sakemm ma jkunx hemm bżonn ċar minhabba li jista' jagħmel hsara lit-tarbija tieghek. It-tabib tieghek ser jiddiskuti r-riskji possibbli bl-użu ta' Imatinib medac waqt it-tqala.
- Nisa li jistghu johorġu tqal għandhom jingħataw parir sabiex jużaw miżuri ta' kontraċezzjoni effettivi meta jkunu qed jirċievu l-kura.
- M'għandekx tredda' meta tkun qed tiehu Imatinib medac għax hemm informazzjoni limitata rigward id-distribuzzjoni ta' imatinib fil-ħalib tal-omm.
- Pazjenti mhassba dwar il-fertilità meta qed jingħataw kura b'Imatinib medac għandhom jikkonsultaw mat-tabib tagħhom.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Imatinib medac fih lactose monohydrate

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

3. Kif għandek tiehu Imatinib medac

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

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

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

Kemm għandek tiehu Imatinib medac

Użu fl-adulti

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

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

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

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

Użu fit-tfal u fl-adoloxxenti

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

Meta u kif għandek tiehu Imatinib medac

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

Kemm iddum tiehu Imatinib medac

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

Jekk tiehu Imatinib medac aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu Imatinib medac

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

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

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

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

- Uġigh f'sidrek, qalb tħabbat b'mod mhux regolari (sinjali ta' disturbi fil-qalb).
- Soghla, diffikultà fit-tehid tan-nifs jew twegġa biex tiehu n-nifs (sinjali ta' disturbi fil-pulmun).
- Thoss rasek hafifa, sturdut jew tintilef minn sensik (sinjali ta' pressjoni tad-demm baxxa).
- Thossok ma tiflahx (nawsja), b'nuqqas ta' aptit, l-awrina tkun skura, il-ġilda jew għajnejk jisfaru (sinjal ta' disturbi fil-fwied).
- Raxx, ġilda hamra bin-nuffati fuq ix-xofftejn, għajnejn, il-ġilda jew il-halq, ġilda titqaxxar, deni, dbabar ħomor jew vjola mghollija fil-ġilda, ħakk, sensazzjoni ta' ħruq, joħorġu l-ponot (sinjali ta' disturbi fil-ġilda).
- Uġigh qawwi fl-addome, demm fir-rimettar, fl-ippurgar jew fl-awrina, l-ippurgar ikun iswed (sinjali ta' disturbi gastrointestinali).
- Tnaqqis sever f'kemm tagħmel awrina, iħossok bil-ġhatx (sinjal ta' disturbi fil-kliewi).
- Thossok ma tiflahx (nawsja), bid-dijarea u bir-rimettar, uġigh fl-addome jew deni (sinjali ta' disturbi fl-imsaren).
- Uġigh ta' ras qawwi, dgħufija jew paralizi tar-riglejn u d-dirġajn jew il-wiċċ, tbat biex titkellem, telf mis-sensi f'salt wiehed (sinjali ta' disturbi tas-sistema nervuża bħalma huma fsada jew nefha fl-ghadam tar-ras/fil-mohħ).
- Ġilda pallida, thoss l-gheja u qtugh ta' nifs u jkollok awrina skura (sinjali ta' livelli baxxi ta' ċelluli ħomor tad-demm).
- Uġigh f'għajnejk, jew il-vista tiegħek tmur lura, ħruġ ta' demm fl-għajnejn.
- Uġigh f'genbek jew tbat biex timxi.
- Swaba ta' saqajk u ta' jdejk innemnim jew keshin (sinjali tas-sindrome ta' Raynaud).
- Infjammazzjoni f'daqqa tal-ġilda u hmura (sinjali ta' infezzjoni fil-ġilda msejha ċellulite).
- Tbatija biex tisma'.
- Dgħufija fil-muskoli u spażmi b'ritmu tal-qalb anormali (sinjali ta' bidla fl-ammont ta' potassium fid-demm tiegħek).
- Tbengil.
- Uġigh fl-istonku u jħossok ma tiflahx (nawsja).
- Spażmi fil-muskoli bid-deni, awrina hamra fil-kannella, uġigh jew dgħufija fil-muskoli tiegħek (sinjali ta' disturb fil-muskoli).
- Uġigh pelviku xi kultant flimkien ma' nawżea u rimettar bi fsada vaginali mhux mistennija, sensazzjoni ta' sturdament jew ħass ħazin minħabba tnaqqis fil-pressjoni tad-demm (sinjali ta' disturb fl-ovarji jew fil-ġuf tiegħek).
- Nawsja, qtugh ta' nifs, taħbit tal-qalb irregolari, awrina mċajpra, gheja u/jew skumdità fil-ġogi b'rabta ma' riżultati tal-laboratorju mhux normali (eż. livelli għolja ta' potassju, aċidu uriku u

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

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

- Tahlita ta' raxx qawwi mifruq, thossok ma tiflahx, deni, livell għoli ta' ċerti ċelluli bojod tad-demmm jew ġilda jew għajnejn sofor (sinjali ta' suffejra) bi qtugħ ta' nifs, uġiġh/skumdità fis-sider, tnaqqis sever ta' awrina u thossok bil-ghatx eċċ. (sinjali ta' reazzjoni allergika relatata mal-kura).
- Insuffiċjenza kronika tal-kliewi.

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

Effetti sekondarji ohra jistghu jinkludu:

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

- Uġiġh ta' ras jew iħossok għajjen/a.
- Tqalligh (nawsja) ,iħossok ma tiflahx (rimettar), dijarrea jew indigistjoni.
- Raxx.
- Bugħawwieġ, uġiġh fil-muskoli, fil-ġogi jew fl-ghadam, waqt li qed tiehu l-trattament b'Imatinib medac jew wara li tkun waqast tiehu Imatinib medac.
- Nefha fl-ghajnejn jew fl-ghokiesi.
- Żieda fil-piż.

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

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

- Anoressija, nuqqas fil-piż jew tiddil fis-sens tat-togħma.
- Thossok sturdut jew mingħajr saħħa.
- Diffikultà biex torqod (insomnija).
- Żieda fid-dmugħ bil-hakk, ħmura u nefha (konguntivite), għajnejn idemmghu jew viżjoni mċajpra.
- Tinfaraġ.
- Uġiġh jew nefha fl-addome, gass fl-istonku ħruq ta' stonku jew stitikezza.
- Hakk.
- Jihfieflek jew jaqalek xagħrek b' mod mhux tas-soltu.
- Tnemnim tal-idejn jew is-saqajn.
- Ulċeri fil-halq.
- Uġiġh u nefha fil-ġogi.
- Halq xott, ġilda xotta jew l-ghajn tinħass xotta.
- Żieda jew tnaqqis fis-sensittività tal-ġilda.
- Fwawar tas-shana, dehxiel jew ħruġ ta' gharaq matul il-lejl.

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

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

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

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

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

5. Kif taħzen Imatinib medac

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

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

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

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Imatinib medac

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

Kif jidher Imatinib medac u l-kontenut tal-pakkett

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

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

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

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Il-Germanja

Manifattur

Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.

Marszałka Józefa Piłsudskiego 5 Str.

95-200 Pabianice

Il-Polonja

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Il-Germanja

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati