

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Imatinib Teva B.V. 100 mg pilloli miksijsa b'rita
Imatinib Teva B.V. 400 mg pilloli miksijsa b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Imatinib Teva B.V. 100 mg pilloli miksijsa b'rita

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

Imatinib Teva B.V. 400 mg pilloli miksijsa b'rita

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

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

3. GHAMLA FARMAČEWTIKA

Pillola miksijsa b'rita.

Imatinib Teva B.V. 100 mg pilloli miksijsa b'rita

Pillola miksijsa b'rita ta' kulur li jvarja minn isfar skur għal orang jo fil-kannella u tonda li għandha rig mnejn taqsam fuq naha wahda. Il-pillola hi mmarkata "IT" u "1" fuq kull naha tar-rig. Id-dijametru tal-pillola miksijsa b'rita hija madwar 9 mm.

Il-pillola tista' tinqasam f' doži ugwali.

Imatinib Teva B.V. 400 mg pilloli miksijsa b'rita

Pillola miksijsa b'rita ta' kulur li jvarja minn isfar skur għal orang jo fil-kannella, kważi ovali li għandha rig mnejn taqsam fuq naha wahda. Il-pillola hi mmarkata "IT" u "4" fuq kull naha tar-rig. It-tul tal-pillola miksijsa b'rita hija madwar 20 mm u l-wisa' hija madwar 10 mm.

Il-pillola tista' tinqasam f' doži ugwali.

4. TAGħrif KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Imatinib Teva B.V. huwa indikat ghall-kura ta'

- Pazjenti pedjatriċi li jkunu għadhom kif ġew dijanostikati b'lewkimja majelojd kronika (CML) li huma posittivi (Ph+) għall-kromosoma ta' Filadelfja (bcr-abl) u li ma jkunux jistgħu jirċievu trapjant tal-mudullun bhala l-kura preferita.
- Pazjenti pedjatriċi b'Ph+ CML fil-fazi kronika wara li tkun falliet it-terapija ta' alfa-interferon jew inkella meta l-marda tkun dahlet f'fazi aċċelerata hafna jew jekk ikun hemm *blast crisis*.
- Pazjenti adulti u pedjatriċi li jkunu għadhom kif ġew dijanostikati posittivi għall-lewkimja limfoblastika akuta b'kromosoma ta' Filadelfja (Ph+ ALL) integrata b'kimoterapija.
- Pazjenti adulti li rkadew jew li jkollhom Ph+ ALL rifrattorja bhala monoterapija.
- Pazjenti adulti b'mard majelopisplatiku/majeloproliferattiv (MDS/MPD) assoċjat ma' tibdil fil-ġene tar-riċettur tal-fattur ta' tkabbir li jkun ġej minn plejlets (PDGFR).
- Pazjenti adulti li jkollhom sindrome ipereżinofilika avvanzata (HES) u/jew lewkimja kronika eżzinofilika (CEL) b'tibdil FIP1L1-PDGFR α .

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

Imatinib Teva B.V. huwa ndikat

- Il-kura ta' pazjenti adulti li jkollhom tumuri li jkunu pozittivi għal *Kit (CD 117)* u li ma jkunux jistgħu jitneħħew b'operazzjoni u/jew tumuri malinni u metastatiċi fl-istroma tas-sistema gastro-intestinali (GIST).
- Il-kura awżiljari ta' pazjenti adulti li huma f'riskju sinifikanti li jirkadu wara t-tnejħħija b'operazzjoni ta' GIST pozittiv għal Kit (CD 117). Pazjenti li għandhom riskju baxx jew riskju baxx ħafna li terġa' titfaċċa l-marda, m'għandhomx jirċievu kura awżiljari.
- Il-kura ta' pazjenti adulti b'dermatofibrosarkoma protuberans (DFSP) li ma tkunx tista' titnejħha b'operazzjoni u pazjenti adulti b'DFSP li tkun reġgħet härġet u/jew li tkun metastatika li ma jkunux jistgħu jiġu operati.

F'pazjenti adulti u pedjatriċi, l-effikaċċja ta' imatinib titkejjel skond ir-rati globali ta' rispons ematoloġiku u čitoġenitiku, kif ukoll skond kemm ikun hemm pazjenti li jibqgħu hajjin li jkomplu mingħajr ma' l-marda tas-CML tavvanza, skond ir-rati globali ta' rispons ematoloġiku u čitoġenitiku f'Ph+ ALL, MDS/MPD, fuq rati ta' rispons ematoloġiku f'HES/CEL u skond kemm ikun jidher, b'mod oġgettiv, li hemm reazzjoni tajba f'każ li l-kura tkun qed tingħata għall-GIST u DFSP li ma jkunux jistgħu jitnejħha b'operazzjoni u/jew huma metastatiki u anki skond kemm pazjenti jibqgħu hajjin mingħajr ma terġa' titfaċċa l-marda f'GIST awżiljari. L-esperjenza bl-użu ta' imatinib f'pazjenti b'MDS/MPD assoċjat mal-arrangamenti mill-ġdid tal-ġene PDGFR hija ferm limitata (ara sezzjoni 5.1). Bl-ecċċeżżjoni ta' CML fil-faži kronika li tkun għadha kif ġiet dijanostikata, m'hemm studji kontrollati li juru li hemm xi vantaġġ kliniku jew li tiżdied is-sopravivenza f' dan il-mard.

4.2 Pożoġi 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 jew aktar (ara d-dożaġġ rakkommandat hawn taħt) teżisti pillola miksija b'rita ta' 400 mg.

Għal dozi ta' 400 mg u 800 mg (ara d-dożaġġ rakkommandat hawn taħt) teżisti pillola miksija b' rita ta' 100 mg.

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

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

Pożoġi fil-każ ta' pazjenti adulti b'CML

F'pazjenti adulti fil-*blast crisis* id-doża rrakkomandata ta' Imatinib Teva B.V. hi 600 mg kuljum. Il-*blast crisis* hija definita bhala blasts ta' $\geq 30\%$ fid-demmu jew fil-mudullun jew mard estramedullari minbarra l-hepatosplenomegalija.

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

Żieda fid-doži 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 tiġi kkunsidrata fl-assenza ta' effetti avversi severi minħabba fil-prodott mediciñali u fl-assenza ta' newtropinja jew tromboċiopenja severi li ma jkunux relatati ma' lewkimja, f'dawn iċ-ċirkustanzi: meta jkun hemm avvanz tal-marda (ikun f'liema żmien ikun);

meta ma jkunx hemm rispons ematoloġiku sodisfaċenti wara mill-inqas 3 xhur ta' kura; meta ma jkunx hemm rispons ċitoġenetiku wara mill-inqas 12-il xahar ta' kura, jew meta jkun hemm telf ta' rispons ematoloġiku u/jew ċitoġenetiku li jkun(u) inkiseb(bu) qabel. Wara li tkun żdiedet xi doża, l-pazjenti għandhom jiġu monitorjati bir-reqqa, minhabba f'riskju akbar ta' effetti avversi b'doži ogħla.

Pożoġiġja għal-CML f' pazjenti pedjatriċi

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

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

Pożoġiġja għall-Ph+ ALL

Id-doža rakkodata ta' Imatinib Teva B.V. għal pazjenti adulti b'Ph+ALL hija ta' 600 mg/jum. Esperti ematologiċi fl-immaniġġjar ta' din il-marda għandhom jissorveljaw it-terapija tul kull fażi tal-kura.

Skeda tal-kura: Fuq baži ta' tagħrif eżistenti, intwera li imatinib huwa effettiv u sigur meta jingħata f'dosa ta' 600 mg/jum kongunt ma kimoterapija matul il-fażi ta' induzzjoni, il-fażi tal-kimoterapija konsolidati u ta' manteniment (ara sezzjoni 5.1) għal pazjenti adulti b'Ph+ ALL li jkunu għadhom kif ġew iddianjostikati. Il-perjodu ta' kura bl-imatinib jiġi skond il-programm ta' kura li jintgħażel, imma ġeneralment, ir-riżultati kienu ahjar aktar ma kienu twal l-esponenti għal imatinib.

Id-doža ta' 600 mg/jum imatinib, bhala monoterapija, hija sigura u effettiva u tista' tiġi mogħtija għal Ph+ ALL f'pazjenti adulti li rkadew jew f'fażi rifrattorja sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda.

Pożoġiġja għall-Ph+ ALL f' pazjenti adulti

Id-doža rakkodata ta' imatinib għal pazjenti adulti b'Ph+ALL hija ta' 600 mg/jum. Esperti ematologiċi fl-immaniġġjar ta' din il-marda għandhom jissorveljaw it-terapija tul kull fażi tal-kura.

Skeda tal-kura: Fuq baži ta' tagħrif eżistenti, intwera li imatinib huwa effettiv u sigur meta jingħata f'dosa ta' 600 mg/jum kongunt ma kimoterapija matul il-fażi ta' induzzjoni, il-fażi tal-kimoterapija konsolidati u ta' manteniment (ara sezzjoni 5.1) għal pazjenti adulti b'Ph+ ALL li jkunu għadhom kif ġew iddianjostikati. Il-perjodu ta' kura bl-imatinib jiġi skond il-programm ta' kura li jintgħażel, imma ġeneralment, ir-riżultati kienu ahjar aktar ma kienu twal l-esponenti għal imatinib.

Id-doža ta' 600 mg/jum imatinib, bhala monoterapija, hija sigura u effettiva u tista' tiġi mogħtija għal Ph+ ALL f'pazjenti adulti li rkadew jew f'fażi rifrattorja sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda.

Pożoġiġja għall-Ph+ ALL f' pazjenti pedjatri

Id-doža għat-tfal għandha tissejjes fuq l-erja tas-superfiċje tal-ġisem (mg/m^2). Hijha rrakkodata doža ta' 340 mg/m^2 għal tfal b'Ph+ ALL (m'għandhiex taqbeż id-doža shiħa ta' 600 mg).

Pożoġiġja għal MDS/MPD

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

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

Pożologija għal HES/CEL

Id-doża rakkodata ta' Imatinib Teva B.V. għal pazjenti adulti b'HES/CEL hija ta' 100 mg/jum.

Żieda tad-doża minn 100 mg għal 400 mg tista' tīgħi ikkonsidrata f'assenza ta' reazzjonijiet avversi tal-mediċina jekk l-istimi jindikaw li ma hemmx biżżejjed rispons għat-terapija.

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

Pożologija għal GIST

Id-doża ta' Imatinib Teva B.V. rakkodata għal pazjenti adulti b'GIST li ma jistax jitneħha permezz ta' operazzjoni, u/ jew b'GIST li jkun malinn u metastatiku, hija 400 mg/jum.

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

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

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

Pożologija għal DFSP

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

Tibdil tad-doża minħabba effetti avversi

Effetti avversi mhux ematologiċi

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

Jekk ikun hemm žieda fil-livelli ta' bilirubin għal $> 3 \times \text{I-ogħla limitu istituzzjonal tan-normal}$ (*institutional upper limit of normal: IULN*) jew tat-transaminases tal-fwied għal $> 5 \times \text{I-IULN}$, imatinib m'għandux jingħata sakemm il-livell tal-bilirubin jinżel lura għal $< 1.5 \times \text{I-IULN}$ u dak tat-transaminase għal $< 2.5 \times \text{I-IULN}$. Trattament b' imatinib jista' imbagħad jitkompla b'doża ta' kuljum imnaqqsa. F' adulti id-doża għandha titnaqqas minn 400 mg għal 300 mg jew minn 600 mg għal 400 mg, jew minn 800 mg għal 600 mg, u fit-tfal u adoloxxenti minn 340 għal 260 mg/m²/jum.

Effetti ematologiċi avversi

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

Tibdil fid-doża meta jkun hemm newtropenja u tromboċitopenja:

• HES/CEL (doża tal-bidu 100 mg)	ANC < 1.0 x 10 ⁹ /L u/jew plejlets < 50 x 10 ⁹ /L	1. Waqqaf imatinib sakemm l-ANC $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ u plejlets $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$. 2. Erġa ibda l-kura b'imatinib bid-doża ta' qabel (i.e. qabel ir-reazzjoni avversa severa).
• MSD/MP D (doża tal-bidu 400 mg)	ANC < 1.0 x 10 ⁹ /L u/jew plejlets < 50 x 10 ⁹ /L	1. Waqqaf imatinib sakemm ANC $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ u plejlets $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$. 2. Erġa ibda l-kura b'imatinib bid-doża ta' qabel (i.e. qabel ir-reazzjoni avversa severa).

<ul style="list-style-type: none"> HES/CEL (f'doža ta' 400 mg) 		<p>severa).</p> <p>3. Fil-kaž ta' rikorrenza ta' ANC $< 1.0 \times 10^9/L$ u/jew il-plejlets $< 50 \times 10^9/L$, erga irrepeti Nru. 1 u erga ibda imatinib b'doža mnaqqa ta' 300 mg.</p>
<ul style="list-style-type: none"> CML fil-faži kronika pedjatrika (doža tal-bidu 340 mg/m²) 	<p>ANC $< 1.0 \times 10^9/L$ u/jew</p> <ul style="list-style-type: none"> • plejlets $< 50 \times 10^9/L$ 	<p>1. Waqqaf imatinib sakemm l-ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L$ u l-plejlets $\geq 75 \times 10^9/L$.</p> <p>2. Erga ibda l-kura b'imatinib bid-doža ta' qabel (i.e. qabel ir-reazzjoni avversa severa).</p> <p>3. Fil-kaž li l-ANC jerga' $< 1.0 \times 10^9/L$ u/jew il-plejlets $< 50 \times 10^9/L$, erga irrepeti Nru. 1 u erga ibda imatinib b'doža mnaqqa ta' 260 mg/m².</p>
<ul style="list-style-type: none"> CML fil-blast crisis u Ph+ ALL (doža tal-bidu 600 mg) 	<p>^aANC $< 0.5 \times 10^9/L$ u/jew</p> <p>plejtelets $< 10 \times 10^9/L$</p>	<p>1. Ara jekk ič-ċitopenja hiex relatata mal-lewkimja (aspirat mill-mudullun jew bijospija).</p> <p>2. Jekk ič-ċitopenja ma tkunx relatata mal-lewkimja, naqqas id-doža ta' imatinib għal 400 mg.</p> <p>3. Jekk ič-ċitopenja tippersisti għal ġimħatejn, erga naqqas għal 300 mg.</p> <p>4. Jekk ič-ċitopenja tippersisti għal 4 ġimħat u ghada mhix relatata mal-lewkimja, waqqaf imatinib sakemm ANC $\geq 1 \times 10^9/L$ u l-plejlets $\geq 20 \times 10^9/L$, imbagħad erga ibda l-kura b'300 mg.</p>
<ul style="list-style-type: none"> CML fil-faži aċċelerata pedjatrika u blast crisis (doža tal-bidu 340 mg/m²) 	<p>^aANC $< 0.5 \times 10^9/L$ u/jew</p> <p>plejtelets $< 10 \times 10^9/L$</p>	<p>1. Ara jekk ič-ċitopenja hiex relatata mal-lewkimja (aspirat mill-mudullun jew bijospija).</p> <p>2. Jekk ič-ċitopenja ma tkunx relatata mal-lewkimja, naqqas id-doža ta' imatinib għal 260 mg/m².</p> <p>3. Jekk ič-ċitopenja tippersisti għal ġimħatejn, erga naqqas għal 200 mg/m².</p> <p>4. Jekk ič-ċitopenja tippersisti għal 4 ġimħat u ghada mhix relatata mal-lewkimja, waqqaf imatinib sakemm ANC $\geq 1 \times 10^9/L$ u l-plejlets $\geq 20 \times 10^9/L$, imbagħad erga ibda l-kura b'200 mg/m².</p>
<ul style="list-style-type: none"> DFSP (f'doža 800 mg) 	<p>ANC $< 1.0 \times 10^9/L$ u/jew plejtelets $< 50 \times 10^9/L$</p>	<p>1. Waqqaf imatinib sakemm l-ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L$ u l-plejlets $\geq 75 \times 10^9/L$.</p> <p>2. Erga ibda l-kura b'imatinib bid-doža ta' 600 mg.</p> <p>3. Fil-kaž ta' rikorrenza ANC jerga' $< 1.0 \times 10^9/L$ u/jew il-plejlets $< 50 \times 10^9/L$, erga irrepeti Nru. 1 u erga ibda imatinib b'doža mnaqqa ta' 400 mg.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • ANC = l-ghadd assolut tan-newtrophils (<i>absolute neutrophil count</i>) • ^ali sseħħ wara mill-anqas xahar mill-bidu tal-kura 		

Popolazzjonijiet specjali

L-užu pedjatriku: M'hemmx esperjenza dwar l-užu fit-tfal b'CML taħt sentejn (ara sezzjoni 5.1). Hemm esperjenza limitata dwarz l-užu fit-tfal u adoloxxenti b'Ph+ ALL u esperjenza limitata ħafna dwarz l-užu fit-tfal u adoloxxenti b'MDS/MPD, DFSP, u HES/CEL.

Is-sigurta u l-effikaċċija ta' imatinib fit-tfal u adoloxxenti b'MDS/MPD, DFSP u HES/CEL li huma anqas minn 18-il sena ma ġewx stabbiliti waqt provi kliniči. Dejta ppublikata li tinsab disponibbli bħal issa hija ppublikata u mqassra f'sezzjoni 5.1 imma l-ebda rakkmandazzjoni dwarz il-pożoġijsja ma tista' tingħata.

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

Klassifika ta' fwied li ma jkunx jaħdem normali:

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

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

AST = aspartate aminotransferase

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

Anzjani: Il-farmakokinetiċi ta' imatinib ma ġewx studjati b'mod spċificu f'nies kbar fl-età. Fi provi kliniči li fihom aktar minn 20% tal-pazjenti kellhom 65 sena jew aktar, ma deherx li kien hemm xi differenzi farmakokinetiċi sinifikanti li għandhom x'jaqsmu ma' l-età, f'pazjenti adulti. M'hemmx bżonn ta' rakkmandazzjoni speċifiċi fuq id-doża f'nies kbar fl-età.

4.3 Kontraindikazzjoni

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkti fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet specjali u prekawzjonijiet għall-užu

Meta imatinib jingħata fl-istess hin ma' prodotti mediciinali oħra, jista' jkun hemm potenzjal ta' nuqqas ta' qbil magħhom. Wieħed għandu joqgħod attent meta imatinib jittieħed ma' inibituri tal-protease, sustanzi kontra l-moffa azole, certi makrolidi (ara sezzjoni 4.5). Sottostrati ta' CYP3A4 b'tieqa terapewtika dejqa (eż. cyclosporine, pimozide, tacrolimus, sirolimus, ergotamine, diergotamine, fentanyl, alfentanil, terfenadine, bortezomib, docetaxel, quinidine) jew warfarin jew derivattivi oħrajn ta' coumarin (ara sezzjoni 4.5).

L-užu fl-istess żmien, ta' imatinib ma' prodotti mediciinali li jindu ċu 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 li hu espost, u b'hekk iżid r-riskju li l-kura fil-fatt ma taħdimx. Għaldaqstant, l-užu fl-istess hin, ta' sustanzi li jindu ċu bil-qawwa lis-CYP3A4, ma' imatinib, għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5).

Ipotirojdiżmu

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

Epatotossicità

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

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

Retenzjoni ta' fluwidi

Kažijiet ta' retenzjoni severa ta' fluwidi (effużjoni mill-plewra, edima, edima tal-pulmun, axxite, edima superficjali) kienu rapurtati f'madwar 2.5% tal-pazjenti b'CML li jkunu għadhom kif ġew dijanostikati li jkunu qed jieħdu imatinib. Għalhekk, huwa rakkommandat 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 ghajjnuna ta' support u jittieħdu mizuri terapewtiċi. Fi provi kliniči, kien hemm żieda ta' dawn il-kažijiet f'pazjenti anzjani u dawk li kieno sofrew minn mard tal-qalb. Għaldaqstant, għandu jkun hemm kawtela f'pazjenti li qalbhom ma taħdimx normali.

Pazjenti b'mard tal-qalb

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

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

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

Emorragija gastrointestinali

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

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

Sindrome tad-dizintegrazzjoni tat-tumur

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

Riattivazzjoni tal-epatite B

Seħħet riattivazzjoni tal-epatite B f'pazjenti li huma portaturi kronici ta' dan il-virus wara li dawn il-pazjenti rċeveli inibituri tat-tirożina kinaži BCR-ABL. Xi każi jiet irriżultaw f'kollass akut tal-fwied jew f'epatite fulminanti li jwasslu għal trapjant tal-fwied jew għal riżultat fatali.

Il-pazjenti għandhom jiġu t-testjati għal infezzjoni tal-HBV qabel ma tinbeda l-kura bi Imatinib Teva B.V. L-esperti fil-mard tal-fwied u fil-kura tal-epatite B għandhom jiġu kkonsultati qabel ma tibda l-kura f'pazjenti b'serologija pozittiva tal-epatite B (inkluži dawk bil-marda attiva) u għal dawk il-pazjenti li nstabu pozittivi ghall-infezzjoni tal-HBV matul il-kura. Portatuti tal-HBV li jeħtieġ l-kura b'Imatinib Teva B.V. għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u għal sintomi tal-infezzjoni attiva tal-HBV waqt il-kura u għal diversi xħur wara li tintemm il-kura (ara sezzjoni 4.8).

Testijiet tal-laboratorju

Waqt il-kura b'imatinib, għandhom isiru testijiet ta' l-ghadd taċ-ċelluli kollha tad-demm, b'mod regolari. Il-kura b'imatinib ta' pazjenti b'CML ġieli kienet assoċjata ma' newtropenja u tromboċitopenja. Biss, dan it-tnejx fl-ghadd taċ-ċelluli x'aktar li jkollu x'jaqsam mal-faži tal-marda li tkun qed tiġi trattata u jidher ukoll li dawn kien aktar frekwenti f'pazjenti fil-faži l-imħaġġla ta' CML jew f'*blast crisis* meta mqabbla ma' pazjenti li kienu fil-faži kronika ta' CML. Il-kura b'imatinib tista' titwaqqaf għal ftit jew id-doża tiġi mnaqqsa, hekk kif irakkomandat f'sezsjoni 4.2.

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

F'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi, l-esponent fil-plażma ta' imatinib jidher li jkunu oħla minn dak f'pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali, probabbli minħabba livell għoli fil-plażma ta' alpha-acid glycoprotein (AGP), proteina li tħarrab ma' imatinib, f'dawn il-pazjenti. Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi għandhom jingħataw l-aktar doża baxxa fil-bidu. Pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi għandhom ikunu kurati b'attenzjoni. Id-doża tista' titnaqqas jekk ma jkunux jifilhu ghaliha (ara sezzjonijiet 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 immaniggjar u kura xierqa skont il-linji gwida ta' kura standard.

Popolazzjoni pedjatrika

Kienu rrappurtati każi jiet ta' dewmien fir-rata li biha ikunu qed jikbru tfal u preadoloxxenti mogħtija imatinib. Mhumix magħrufa l-effetti fit-tul fuq ir-rata li biha jkunu qed jikbru t-tfal u adoloxxenti meta jingħataw trattament b'imatinib għal tul ta' zmien. Għaldaqstant, huwa rrakkomandat li wieħed josserva mill-qrib ir-rata li biha jkunu qed jikbru t-tfal u adoloxxenti meta jingħataw trattament b'imatinib (ara sezzjoni 4.8).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti medicinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Sustanzi attivi li jistgħu **igħollu l-konċentrazzjonijiet ta' imatinib fil-plażma:**

Dawk is-sustanzi li jinibixxu l-attività CYP3A4 ta' l-isoenzima citokromu P450 (eż. inibituri tal-protease bhal indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; sustanzi kontra l-moffa azole inkluż ketoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole; certi makrolidi bhal erythromycin, clarithromycin u telithromycin) jistgħu jnaqqsu l-metabolizmu 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' doža wahda ta' ketoconazole (sustanza li tinibixxi s-CYP3A4). Għandha tintuża kawtela meta imatinib jingħata flimkien ma' sustanzi li jinibixxu lill-familja tas-CYP3A4.

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

Dawk is-sustanzi li jistimolaw l-attività tas-CYP3A4 (eż. dexamethasone, phenytoin, carbamazepine, rifampicin, phenobarbital, fosphenytoin, primidone u *Hypericum perforatum*, ukoll mgharuf bħala St. John's Wort) jistgħu jnaqqsu b'mod sinifikanti l-esponenti ta' imatinib, u b'hekk jistgħu jżidu r-riskju li l-kura ma taħdimx. Meta nghata trattament minn qabel b'numru ta' doži ta' rifampicin 600 mg li mbagħad kien segwit b'doža wahda 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 dehru f'pazjenti b'għejja mal-inni ikkurati b' imatinib waqt li kien qed jieħdu prodotti medicinali kontra l-epilessija li jindu ċeu l-enzimi (EIAEDs) bħal carbamazepine, oxcarbazepine u phenytoin. L-AUC fil-plażma għal imatinib naqset b'73% meta mqabbla ma pazjenti li ma kienux qed jieħdu EIAED's. L-użu fl-istess hin ta' rifampicin, jew xi sustanzi oħrajn li b'saħħha jistimolaw is-CYP3A4, ma' imatinib għandu jiġi evitat.

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

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

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

F'testijet *in vitro* imatinib inibixxa l-attività tas-CYP2D6, isoenzima taċ-ċitokromu P450, f'konċentrazzjonijiet simili għal dawk li jaffettaw l-attività tas-CYP3A4. Imatinib 400 mg darbtejn kuljum kellu effett li inibixxa il-metabolizmu 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-doža ma jidrux li huma neċċessarji meta imatinib jingħata flimkien ma' sottostrati ta' CYP2D6, madankollu hija konsiljata l-attenzjoni għal sottostrati ta' CYP2D6 b'medda terapewtika dejqa bħal metoprolol. F'pazjenti kkurati b'metoprolol il-monitoraġġ kliniku għandu jkun meqjus.

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

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

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

F'pazjenti b'Ph+ ALL, hemm esperjenza klinika ta' l-užu ta' imatinib ma' kemoterapija (ara sezzjoni 5.1), iżda interazzjonijiet bejn mediciini ta' imatinib ma' regimens kimoterapewtiċi għadhom ma' gewx iċċarati. L-effetti avversi ta' imatinib, i.e. tosċiċità fil-fwied, majelosuppressjoni jew oħra, jistgħu jiżdied u kien rappurtat li l-užu fl-istess hin ma' L-asparaginase jista' jkun assoċċiat ma' żieda fit-tosċiċità tal-fwied (ara sezzjoni 4.8). Għaldaqstant, l-užu ta' imatinib kombinat jeħtieg kawtela specjal.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġ

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontracettiv effettiv waqt il-kura.

Tqala

Hemm tagħrif limitat dwar l-užu ta' imatinib waqt it-tqala. Wara t-tqegħid fis-suq, kien hemm rapporti ta' aborti spontanji u anomaliji kongenitali fit-trabi minn nisa li hadu imatinib. Madanakollu, 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 ħlief meta jkun hemm bżonn ċar. Jekk jintuża waqt it-tqala, il-pazjenta għandha tkun infurmata dwar ir-riskju li jista' jkun hemm ghall-fetu.

Treddiġ

Hemm tagħrif limitat dwar id-distribuzzjoni ta' imatinib fil-ħalib tas-sider. Studji f'żewġ nisa li kienu qed ireddgħu rrivelaw li kemm imatinib kif ukoll il-metabolit attiv tiegħu jistgħu jiġu ddistribwiti fil-ħalib tas-sider. Il-proporzjon fil-ħalib u l-plażma studjat f'pazjenta waħda kien iddeterminat li kien 0.5 għal imatinib u 0.9 għall-metabolit, li jissu għixerxi distribuzzjoni oħla tal-metabolit fil-ħalib. Meta tikkunsidra l-konċentrazzjoni ikkombinata ta' imatinib u tal-metabolit u l-akbar ammonti ta' halib li t-trabi jieħdu kuljum, l-esponent totali jkun mistenni li jkun baxx (~10% ta' doża terapewtika). Madankollu, minħabba li l-effetti ta' esponent tat-tarbija għal doża baxxa ta' imatinib mhumiex magħrufa, nisa li qed jieħdu imatinib m'għandhomx ireddgħu.

Fertilità

Fi studji mhux klinici, il-fertilità f'firien irġiel u nisa ma kienitx affettwata (ara sezzjoni 5.3). Ma sarux studji fuq pazjenti mogħiġi imatinib u l-effetti tiegħu fuq il-fertilità u l-gametoġenesis. Pazjenti imħassba dwar il-fertilità meta qed jingħataw kura b' imatinib għandhom jikkonsultaw mat-tabib tagħhom.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Il-pazjenti għandhom jiġi avżati li jista' jkollhom effetti ohra mhux mixtieqa, bhal sturdament, vista mċajpra jew nuqqas ta' rqad 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 mediciċi li jaġħmu l-identifikazzjoni tal-kawża ta' l-effetti avversi diffiċċi biex tkun stmat minħabba l-varjetà ta' sintomi relatati mal-marda, l-avvanz tagħha, u l-ghotja fl-istess hin ta' numru kbir ta' prodotti mediciċinali.

Fi provi klinici b'CML, it-twaqqif tal-prodott mediciċinali minħabba reazzjonijiet avversi tal-prodott mediciċinali kienu osservati f'2.4% tal-pazjenti li jkunu għadhom kif gew dijanostikati, 4% tal-pazjenti fil-faċi kronika avvanzata wara li falliet terapija b'interferon, 4% tal-pazjenti fil-faċi accelerata wara li falliet terapija b'interferon u 5% tal-pazjenti bi blast crisis wara li falliet it-terapija b'interferon. F'GIST, l-istudju kellu jitwaqqaf minħabba reazzjonijiet avversi tal-prodott mediciċinali f'4% tal-pazjenti.

L-effetti avversi kieni simili fl-indikazzjonijiet kollha, bl-eċċeżżjoni ta' tnejn. Kien hemm aktar majelosuppressjoni f'pazjenti b'CML milli f'GIST, probabbli minħabba l-marda mnifisha. Fl-istudju f'pazjenti b' GIST li ma jistax jitneħha b'operazzjoni u/jew li huwa metastatiku 7 (5%) tal-pazjenti hassew

CTC grad 3/4 fsada GI (3 pazjenti), fsada fit-tumur (3 pazjenti) jew it-tnejn (pazjent 1). Il-post fejn kienu it-tumuri GI jista' jkun il-kawża tal-fsada (ara sezzjoni 4.4). GI u fsada tat-tumur jistgħu jkunu serji u kulltanti jwasslu ghall-mewt. Fiż-żewġ każijiet, l-aktar effett avvers relata tħallu mal-prodott mediciinali li kien rappurtat ($\geq 10\%$) kien tqallih ħafif, rimettar, dijarrea, uġiġi addominali, għejja, majalgja, bugħawwieg u raxx. Edimi suprċiċjali kienu sejbiet komuni fl-istudji kollha u kienu deskritti l-aktar mad-dawra ta' l-ghajnejn jew fir-riglejn. Madankollu, dawn l-edemi raramment kienu severi u jistgħu jkunu manigġjati b'dijuretiċi, mizuri ta' support oħrajn jew billi titnaqqas id-doža ta' imatinib.

Meta imitanib kien kombinat ma' doži għolja ta' kimoterapija f'pazjenti b'Ph+ ALL, tossiċità mumentanja tal-fwied dehret bħala żieda fil-livelli ta' transaminases u bilirubin fid-demm.

Reazzjonijiet avversi varji bhall effużjoni fil-plewra, axxite, edima pulmonari u żieda mgħaż-ġġla tal-piż b'edima superficjal jew mingħajra tista' tkun deskritta b'mod kollettiv bhala "retenzjoni ta' fluwidi". Dawn ir-reazzjonijiet normalment jistgħu jiġu manigġjati billi jitwaqqaf imatinib b'mod temporanju u b'dijuretiċi u mizuri ta' kura xierqa oħrajn. Madankollu, dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jkunu serji jew ta' theddida ghall-ħajja u ħafna pazjenti bi blast crisis mietu wara li sofrew minn ghadd kumpless ta' kondizzjonijiet bhall-effużjoni fil-plewra, insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, u insuffiċjenza tal-kliewi. Ma kienx hemm sejbiet ta' sigurta speċjalisti fi provi klinici pedjatriċi.

Reazzjonijiet avversi

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

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

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

Tabbera 1 Sommarju f'tabbera ta' reazzjonijiet avversi

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
<i>Mhux Komuni</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nasofaringite, pulmonite ¹ , sinużite, cellulite, infezzjoni tan-naha 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 (inkluži česti u polipi)	
<i>Rari</i>	Sindrome tad-dizintegrazzjoni tat-tumur
<i>Mhux magħruf</i>	Emorragija mit-tumur/nekrozi tat-tumur*
Disturbi fis-sistema immuni	
<i>Mhux magħruf</i>	Xokk anafilattiku*
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	
<i>Komuni ħafna</i>	Newtropenia, tromboċitopenja, anemija
<i>Komuni</i>	Panċitopenja, newtropenia bid-deni
<i>Mhux komuni</i>	Tromboċitemija, limfopenja, dipressjoni tal-mudullun, eżinofolja, limfadenopatija
<i>Rari</i>	Anemija emolitika
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	
<i>Komuni</i>	Anoressija
<i>Mhux komuni</i>	Ipokalimija, żieda fl-apptit, ipofosfatemija, nuqqas ta' aptit, deidazzjoni, gotta, iperuriċemija, iperkalċemija, ipergliċemija, iponatrimija
<i>Rari</i>	Iperkalimija, ipomagħeżiżma
Disturbi psikjatriċi	

<i>Komuni</i>	Nuqqas ta' rqad
<i>Mhux komuni</i>	Dipressjoni, tnaqqis fil-libido, ansjetà
<i>Rari</i>	Stat konfużjonali
Disturbi fis-sistema nervuża	
<i>Komuni hafna</i>	Ugħiġ ta' ras ²
<i>Komuni</i>	Sturdament, paresteżija, tibdil tat-togħma, ipoesteżija
<i>Mhux komuni</i>	Emigranja, nghas, sinkope, newropatija periferali, tixkil fil-memorja, xjatika, sindrome tas-sieq irrekwieta, tregħid, emorraġja cerebrali
<i>Rari</i>	Żieda fil-pressjoni ta' ġol kranju, konvulżjonijiet, nevrite ottika
<i>Mhux magħruf</i>	Edima cerebrali*
Disturbi fl-ghajnejn	
<i>Komuni</i>	Edema ta' ħabbet il-ghajn, żieda fid-dmugħ, emorraġja tal-konguntiva, konguntivite, ghajn tinħass xotta, vista mċajpra
<i>Mhux komuni</i>	Irritazzjoni ta' l-ghajnejn, ugħiġ fl-ghajnejn, edema orbitali, emorraġja fl-isklera, emorraġja fir-retina, blefarite, edema makulari
<i>Rari</i>	Katarretti, glawkoma, papilledema
<i>Mhux magħruf</i>	Emorraġja fil-vitriju*
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
<i>Mhux komuni</i>	Vertigo, tisfir fil-widnejn, telf tas-smiġħ
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, anġina pectoris, effużjoni perikardjali
<i>Mhux magħruf</i>	Perikardite*, tamponade kardijaku*
Disturbi vaskulari⁴	
<i>Komuni</i>	Fwawar, emorraġja
<i>Mhux komuni</i>	Pressjoni għolja, ematoma, ematoma subdurali, keshha periferali, pressjoni baxxa, fenomenu ta' Raynaud
<i>Mhux magħruf</i>	Tromboži/emboliżmu*
Disturbi respiratorji, toraċċi u medjastinali	
<i>Komuni</i>	Qtuġħ ta' nifs, epistassi, sogħla
<i>Mhux komuni</i>	Effużjoni fil-plewra ⁵ , ugħiġ fil-farinġi u fil-larinġi, faringite
<i>Rari</i>	Ugħiġ fil-plewra, fibrozi fil-pulmun, pressjoni għolja fil-pulmun, emorraġja 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, ugħiġ fl-addome ⁶
<i>Komuni</i>	Gass fl-istonku, nefha fl-addome, ittella' mill-istonku, stitikezza, halq xott, gastrite
<i>Mhux komuni</i>	Stomatite, ulċeri fil-halq, emorraġja gastro-intestinali ⁷ , tifwieq, melena, esofaġtie, axxite, ulċera fl-istonku, rimettar tad-demm, kejlite, disfaġja, pankrejatite
<i>Rari</i>	Kolite, iljus, marda ta' l-infjammazzjoni ta' l-imsaren
<i>Mhux magħruf</i>	Ileus/imblukkar tal-imsaren*, titqib gastro-intestinali*, divertikulite*, ektażja vaskulari tal-antrum tal-istonku (GAVE)*
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
<i>Komuni</i>	Żieda fl-enżimi epatiċi
<i>Mhux komuni</i>	Iperbilirubinemija, epatite, suffejra
<i>Rari</i>	Insuffiċjenza epatika ⁸ , nekroži epatika
Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
<i>Komuni hafna</i>	Edema mad-dawra ta' l-ghajnejn, dermatite/ekżema/raxx
<i>Komuni</i>	Hakk, edema fil-wiċċ, gilda xotta, hmura, alopecia, tghereq hafna matul il-

	lejl, reazzjoni ta' fotosensittività
<i>Mhux komuni</i>	Raxx bil-ponot, kontużjoni, žieda fl-gharaq, urtikarja, ekkimoži, tidbenġel malajr, ipotrikoži, ipopigmentazzjoni tal-ġilda, dermatite esfoljattiva, onikoklaži, follikulite, tikkek ħumor fil-ġilda, psorajiżi, purpura, iperpigmentazzjoni tal-ġilda, johorgu l-imsiemer
<i>Rari</i>	Dermatoži 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, pustuloži ekżantematuża mifruxa akuta (AGEP)
<i>Mhux magħruf</i>	Sindrome ta' eritrodisastežija palmoplantari*, keratoži <i>lichenoid*</i> , <i>lichen planus*</i> , nekrolisi tossika tal-epidermide*, raxx ikkawżat mill-mediċina b'eosinofilja u sintomi sistemiċi (DRESS - <i>drug rash with eosinophilia and systemic symptoms</i>)*
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
<i>Komuni ħafna</i>	Spažmi fil-muskoli u bugħawwieg, u ġiġi muskoluskeletalni inkluži mijalġja ⁹ , artralgja, u u ġiġi fl-ġħadam ¹⁰
<i>Komuni</i>	Nefha fil-ġġogi
<i>Mhux komuni</i>	Ebusija fil-ġġogi u l-muskoli
<i>Rari</i>	Dgħjujfa 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 urinarja	
<i>Mhux komuni</i>	Ugiġi renali, demm fl-awrina, insuffiċjenza renali akuta, žieda fil-frekwenza ta' l-awrina
<i>Mhux magħruf</i>	Nekrosi mhux vaskulari/nekrosi tal-ġenbejn*, ittardjar fit-tkabbir tat-tfal*
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
<i>Mhux komuni</i>	Ginekomastja, funzjoni hażina ta' l-erezżjoni, menorraġja, mestrwazzjoni irregolari, funzjoni sesswali hażina, ugiġi fir-ras tal-beżżula, tkabbir tas-sider, edema fl-iskrotu
<i>Rari:</i>	corpus luteum emorraġiku/ċesta ta' l-ovarji emorraġika
Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
<i>Komuni ħafna</i>	Ritenżjoni ta' fluwidi u edema, gheja
<i>Komuni</i>	Dgħjujfa, deni, anasarca, dehxiet, tregħid
<i>Mhux komuni</i>	Ugiġi fis-sider, thossock ma tiflaħx
Investigazzjonijiet	
<i>Komuni ħafna</i>	Žieda fil-piż
<i>Komuni</i>	Tnaqqis fil-piż
<i>Mhux komuni</i>	Krejatinina fid-demm tiżdied, creatine phosphokinase fid-demm jiżdied, lactate dehydrogenase jiżdied, alkaline phosphatise fid-demm jiżdied
<i>Rari</i>	Amylase fid-demm jiżdied

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

- Pulmonite kienet irrappurtata b'mod l-aktar komuni f'pazjenti b'CML trasformat u f'pazjenti b'GIST.
Ugiġi ta' ras kien l-aktar komuni f'pazjenti b'GIST.
- Fuq baži ta' sena-pazjent, każijiet kardijaċi inkluža insuffiċjenza tal-qalb konġestiva dehru b'mod aktar komuni f'pazjenti b'CML trasformat milli f'pazjenti b'CML kroniku.
- Fwawar kienet l-aktar komuni f'pazjenti b'GIST u b'CML trasformat (CML-AP u CML-BC).
- 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 Uğigh fl-addome u emorraġja gastro-intestinali dehru b'mod l-aktar komuni f'pazjenti b'GIST.
- 8 Xi kažijiet fatali ta' insuffičjenza epatika u ta' nekrozi epatika kienu rrappurtati.
- 9 Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq ġie osservat uğigh muskoluskeletalni matul it-trattament b'imatinib jew wara lil jitwaqqaf għal kollox.
- 10 Uğigh muskoluskeletalni u kažijiet relatati dehru b'mod aktar komuni f'pazjenti b'CML trasformat u f'pazjenti b'GIST.
- 11 Kažijiet fatali kienu rrappurtati f'pazjenti b'marda avanzata, infezzjonijiet severi, newtropenia severa u kondizzjonijiet serji oħra fl-istess waqt.

Anormalitajiet fit-testijiet tal-laboratorju

Ematologija

Fil-każ ta' CML, c̊itopenji, l-aktar newtropinja u tromboċitopenja, dejjem kienu sejbiet konsistenti, f'kull studju li sar, u kien hemm anke indikazzjonijiet li l-frekwenza tagħhom kienet tiżidied meta kien jintużaw doži kbar ta' $\geq 750 \text{ mg/L}$ (fl-istudju ta' fażi I). Madankollu, il-frekwenzi ta' c̊itopenji dehru biċ-ċar li kienu jiddependu wkoll fuq l-istadju tal-marda, tant li l-frekwenzi ta' newtropinji tat-3 jew ir-4 grad ($\text{ANC} < 1.0 \times 10^9/\text{L}$) u tromboċitpenji (ghadd tal-plejtlets $< 50 \times 10^9/\text{L}$) kienu bejn 4-6 darbiet ogħla fil-*blast crisis* jew fil-faži l-imħaggla (59-64% u 44-63% fil-kažijiet ta' newtropinja u tromboċitopenja, rispettivament) meta mqabbla mal-frekwenzi li wieħed kien isib fil-kažijiet ta' pazjenti li tkun għada kif ġiet dijanostikata CML fil-faži l-kronika (16.7% newtropinja u 8.9% tromboċitopenja). F'CML, fil-faži l-kronika, li kienet għada kif ġiet dijanostikata, kien hemm newtropinja tar-4 grad ($\text{ANC} < 0.5 \times 10^9/\text{L}$) u tromboċitopenja (ghadd tal-plejtlets $< 10 \times 10^9/\text{L}$) f' 3.6% u f' < 1% tal-pazjenti, rispettivament. Dawn il-fažijiet ta' newtropinja u tromboċitopenja damu medja ta' bejn 2-3 ġimħat u minn 3 sa 4 ġimħat, rispettivament. Dawn l-effetti s-soltu jitilqu jew bi tnaqqis fid-doża, jew inkella billi l-kura b'imatinib tieqaf għal ftit, biss f'xi kažijiet rari għandu mnejn ikun hemm bżonn li l-kura saħansitra titwaqqaf għal kollox. F'pazjenti pedjatriċi b'CML, l-aktar tossiċitajiet frekwenti kienu c̊itopenji ta' grad 3 jew 4 li jinvolvu newtropenji, tromboċitopenji u anemija. Dawn normalment iseħħu fl-ewwel ghadd ta' xħur tat-terapija.

Fl-istudju f'pazjenti b' GIST li ma jistax jitneħha b'operazzjoni u/jew li huwa metastatiku, seħhet anemija tat-3 u r-4 grad fi 5.4% u f' 0.7% tal-pazjenti, rispettivament, u jista' jaġhti l-każ li din l-anemija kienet riżultat ta' emorraġji fis-sistema gastro-intestinali jew fit-tumur, ghallinqas f'xi whud minn dawn il-pazjenti. Newtropinja ta' grad 3 u grad 4 kienet evidenti f' 7.5% f' 2.7% tal-pazjenti, rispettivament, u tromboċitopenja ta' grad 3 f' 0.7% tal-pazjenti. L-ebda pazjent ma żviluppa tromboċitopenja tar-4 grad. It-taqqis fl-ghadd ta' ċelluli bojod (WBC) u fl-ghadd ta' newtropili kien iseħħi l-aktar tul l-ewwel sitt ġimħat tat-terapija, u minn hemm-il quddiem il-livelli kien jibqgħu relativament stabbli.

Biokimika

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

Kien hemm xi kažijiet ta' epatite c̊itolitika u kolestatika u anke kažijiet ta' insuffičjenza epatika; uhud minn dawn kienu fatali, inkluż il-każ ta' pazjent li kien fuq doži għoljin ta' paracetamol.

Deskriżzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Riattivazzjoni tal-epatite B

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediciinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott

medicinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħha huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Esperienza b'dozi oħġla mid-doża terapewtika rrakkomandata hija limitata. Kaži iżolati ta' doża eċċessiva b' imatinib kienu rrappurtati b'mod spontanju u fil-letteratura. F'każ ta' doża eċċessiva l-pazjent għandu jiġi osservat u kura sintomatika xierqa għandha tingħata. Ĝeneralment ir-riżultat irrappurtat f'dawn il-kazijiet kien "mar għall-ahjar" jew "fieq". Kazijiet li kienu rrappurtati fuq firxa ta' doži differenti kienu kif gej:

Popolazzjoni adulta

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

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

6400 mg (doża waħda): Każ wieħed irrappurtat fil-letteratura ta' pazjent wieħed li sofra minn nawsja, rimettar, uġiġi fl-addome, deni, nefha fil-wiċċ, għadd imnaqqas ta' newtrophils, żieda fit-transaminases.

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOGIČI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapeutika: Aġenti anti-neoplastici, inibitur tal-proteina kinase, Kodiċi ATC: L01XE01

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Effetti farmakodinamiċi

Imatinib huwa sustanza li tinpedixxi l-enzima protein-tyrosine kinase li b'saħħha tinpedixxi lill-Bcr-Abl tyrosine kinase fil-livelli *in vitro*, cellulari u *in vivo*. Din is-sustanza tinpedixxi b'mod selettiv il-proliferazzjoni u tistimola apoptożi f'linji ta' cellulari li jkunu pozittivi għal Bcr-Abl kif ukoll f'celluli lewkimici friski li jinstabu f'pazjenti li jkollhom CML li tkun pozittiva ghall-kromosoma ta' Filadelfja u f'pazjenti b'*acute lymphoblastic leukaemia* (ALL).

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

Imatinib jinpedixxi wkoll lir-riċettur tyrosine kinases ghall-fattur ta' tkabbir derivat mill-plejlets (PDGF), PDGF-R, u jinpedixxi effetti fil-livell cellulari li jkunu medjati minn PDGF. Attivazzjoni kostituttiva tar-riċettur PDGF jew Abl protein tyrosine kinases bhala konsegwenza tal-fużjoni ma' proteini diversi imseħħbin jew produzzjoni kostituttiva ta' PDGF kieni implikati fil-patoġenesi ta' MDS/MPD, HES/CEL u

DFSP. Imatinib jinibixxi s-sinjalar u l-proliferazzjoni ta' celluli mmexxija minn PDGFR regolat hažin u attivit ta' Abl kinase.

Studji kliniči fil-lewkimja majelojd kronika

L-effikaċja ta' imatinib hija bbażata fuq ir-rati ta' rispons globali ematoloġici u čitoġenetici u sopravivenza mingħajr avvanz. Bl-eċċeżzjoni ta' CML fil-faži kronika li tkun ghada kif giet dijanostikata, ma hemmx provi b'kontroll li juru xi beneficiċju mill-aspett kliniku, bħal xi titjib fis-sintomi li għandhom x'jaqsmu mal-marda jew xi żieda fis-sopravivenza.

Sar studju kbir fuq livell internazzjonali, tat-tip *open-label* u mingħajr il-kontroll fil-faži II, fuq pazjenti li kellhom CML li kienet pozittiva ghall-kromosoma ta' Filadelfja (Ph+), fil-faži tal-*blast crisis* tal-marda. Minbarra hekk, tfal u adoloxxenti kienu kurati f'żeewġ studji ta' faži I (f' pazjenti b' CML jew lewkimja akuta Ph+) u wieħed ta' Faži II.

Fl-istudju kliniku 38% tal-pazjenti kellhom ≥ 60 sena u 12% tal-pazjenti kellhom ≥ 70 sena.

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

Il-varjant ewlieni ta' l-effikaċja kien ir-rata ta' rispons ematoloġiku, li ġie rapportat bħala, jew rispons ematoloġiku komplet, jew l-ebda evidenza ta' lewkimja (i.e. tneħħija tal-blasts mill-mudullun u d-demm, iżda mingħajr l-irkupru shih tad-demm periferali bħal f'risposti kompluti), jew ir-ritorn għal CML fil-faži kronika. F'dan l-istudju, 31% tal-pazjenti kellhom reazzjoni ematoloġika (36% f'pazjenti mhux ikkurati minn qabel u 22% f'pazjenti li kienu kurati minn qabel) (Tabella 3). Ir-rata tar-rispons kienet ukoll oħġla fil-pazjenti li hadu doža ta' 600 mg (33%) meta mqabbla mal-pazjenti li kienu hadu doža ta' 400 mg (16%, p=0.0220). L-istima kurrenti tas-sopravivenza medjana f'dawk li ma kienu hadu trattament minn qabel u f'dawk li kienu haduh kienet ta' 7.7 u 4.7 xhur, riżpettivament.

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

Tabella 2 Rispons f'adult bl-istudju CML

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

¹ Kriterji ta' rispons ematoloġiku (ir-risponsijiet kollha jridu jkun ikkonfermati wara ≥ 4 ġimħat):

CHR: Studju 0110 [WBC $< 10 \times 10^9/L$, plejlets $< 450 \times 10^9/L$, majelocita+metamajelocita $< 5\%$ fid-demm, l-ebda blasts u promajelociti fid-demm, bażofils $< 20\%$, l-ebda involviment 'l barra

	mill-mudullun] u fi studji 0102 u 0109 [ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L$, plejlets $\geq 100 \times 10^9/L$, l-ebda blasts fid-dem, blasts fil-mudullun $< 5\%$ u l-ebda mard barra l-mudullun]
NEL	L-istess kriterji bħal ta' CHR imma ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ u plejlets $\geq 20 \times 10^9/l$ (0102 u 0109 biss)
RTC	< 15% blasts fil-mudullun u fid-dem fil-periferiji, < 30% blasts+promajeloċiti fil-mudullun u fid-dem fil-periferiji, < 20% bażofils fid-dem fil-periferiji, l-ebda involviment 'l barra mill-mudullun ħlief għall-involviment tal-milsa u tal-fwied (għal 0102 u 0109 biss).
BM	= Mudullun, PB = demm fil-periferiji
² Kriterji għar-risponsijiet ċitoġenetici:	<ul style="list-style-type: none"> • Rispons maġġuri jiġbor flimkien kemm ir-risponsijiet kompleti kif ukoll dawk parpjali: kompleti (0% ta' metafasijiet Ph+), parpjali (1-35%). <ul style="list-style-type: none"> • ³Rispons ċitoġenetiku komplet ikkonfermat permezz tat-tieni valutazzjoni ċitoġenetika tal-mudullun magħmula mill-inqas xahar wara l-ewwel studju fuq il-mudullun.

Pazjenti pedjatriċi: B'kollox 26-il pazjent pedjatriku ta' età ta' < 18-il sena li jew kellhom CML fil-faži I-kronika (n=11) jew kellhom CML fi *blast crisis* jew lewkimji akuti (n=15) b'Ph+ kienu reklutati fi prova ta' faži I li fiha d-doża kienet tiżid. Din kienet popolazzjoni ta' pazjenti li kienu digħi hadu bosta trattamenti, billi 46% kien digħi kellhom BMT u 73% kienu hadu kemoterapija li kienet tinkiġi hafna sustanzi, minn qabel. Il-pazjenti ġew ikkurati b'dozi 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-faži kronika u mit-tagħrif ċitoġenetiku disponibbli, jirriżulta li 4 (44%) u 3 (33%) kellhom respons ċitoġenetiku kompleti u parpjali, rispettivament, għal rata ta' MCyR ta' 77%.

Total ta' 51 pazjent pedjatriku li kienu għadhom kif ġew dijanostikati b'CML fil-faži kronika u li ma kienux għadhom irċehev kura kienu reklutati fi prova open-label, f'hafna centri, b'fergħa waħda tal-faži II. Il-pazjenti kienu kurati b'imatinib 340 mg/m²/jum, mingħajr interuzzjonijiet jekk ma jkunx hemm tossiċita li tillimita d-doża. Il-kura b'imatinib twassal għal respons mgħażżeġ f'pazjenti pedjatriċi li kienu għadhom kif ġew dijanostikati b'CML b'CHR ta' 78% wara 8 ġimħat ta' terapija. Ir-rata għolja ta' CHR tkun missieħba b'żvilupp ta' respons ċitoġenetiku kompleti (CCyR) ta' 65% li jaqbel mar-rizultati miksuba fl-adulti. Minbarra hekk, respons ċitoġenetiku parpjali (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'hiġi medjan għar-rispons bażat fuq l-istima Kaplan-Meier ta' 5.6 xhur.

L-Aġenzijsa Ewropea ghall-Mediċini rrinunżjat ghall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'imatinib f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kromosoma Philadelphia (bcr-abl translocation)-lewkimja majelojd kronika pozittiva (ara sejjon 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Provi kliniči f'Ph+ ALL

Ph+ ALL li jkunu għadhom kif ġew dijanostikati: Fi studju kontrollat (ADE10) ta' imatinib versus induzzjoni b'kimoterapija f'55 pazjent li kienu għadhom kif ġew dijanostikati li għandhom minn 55 sena '1 fuq, imatinib użat waħdu wassal għal respons ematoloġiku kompleti b'rata oħla mill-kimoterapija (96.3% vs 50%; p=0.001). Meta terapija ta' sokkors b'imatinib ingħatat f'pazjenti li ma urewx respons jew li urew respons fqrri ghall-kimoterapija, irriżulta li 9 pazjenti (81.8%) minn 11 kisbu respons ematoloġiku kompleti. Dan l-effett kliniku kien assoċjat ma' tnaqqis akbar fil-bcr-abl transcripts fil-pazjenti kurati b'imatinib milli fil-fergħa tal-kimoterapija wara ġimħatejn 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 ifriegħi mat-8 ġimħa. Kif mistenni, fuq il-baži ta' kif għie iddiżenjat dan l-istudju, ma kienux osservati differenzi fit-tu taż-żmien ta' remissjoni, sopravivenza hielsa mill-marda jew sopravivenza totali, ghalkemm pazjenti li kellhom respons molekulari kompleti u li baqgħu b'residwu minimu tal-marda kellhom konsegwenzi ahjar firrigward taż-żmien ta' remissjoni (p=0.01) kif ukoll is-sopravivenza hielsa mill-marda (p=0.02).

Ir-riżultati osservati f'popolazzjoni ta' 211-il pazjent li għadhom kif ġew iddianostikati b'Ph+ ALL f'erba' studji kliniči mux ikontrollati (AAU02, ADE04, AJP01 u AUS01) huma konsistenti mar-rizultati deskritti hawn fuq. Imatinib flimkien ma' induzzjoni b'kemoterapija (ara Tabella 3) irriżulta f'rata ta' respons

ematoloġiku komplet ta' 93% (147 minn 158 pazjent li setgħu jkunu evalwati) u f'rata ta' rispons citogenetika maġġuri ta' 90% (19 minn 21 pazjent li setgħu jkunu evalwati). Ir-rata kompleta ta' rispons molekulari kienet ta' 48% (49 minn 102 pazjent li setgħu jkunu evalwati). Sopravivenza ħielsa mill-marda (*Disease-free survival (DFS)*) u sopravivenza totali (*overall survival (OS)*) qabżu sena b'mod fiss u kienu superjuri ghall-kontroll storiku (DFS p<0.001; OS p<0.0001) f'żewġ studji (AJP01 u AUS01).

Tabella 3 Reġimen ta' kimoterapija użata flimkien ma' imatinib

Studju ADE10	
Qabel il-faži	DEX 10 mg/m ² orali, jum 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., jum 3, 4, 5; MTX 12 mg għal ġot-teka, jum 1
Induzzjoni tar-remissjoni	DEX 10 mg/m ² orali, jum 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., jum 7, 14; IDA 8 mg/m ² i.v. (0.5 h), jum 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² i.v. (siegħha) jum 1; Ara-C 60 mg/m ² i.v., jum 22-25, 29-32
Terapija ta' konsolidazzjoni I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 siegħa), jum 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² orali, jum 1-20
Terapija ta' konsolidazzjoni II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (siegħha), jum 1-5; VM26 60 mg/m ² i.v. (siegħha), jum 1-5
Studju AAU02	
Terapija ta' induInduction therapy (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicin 30 mg/m ² i.v., jum 1-3, 15-16; VCR 2 mg dosa totali i.v., jum 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² i.v., jum 1, 8; Prednisone 60 mg/m ² orali, jum 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² orali, jum 1-28; MTX 15 mg għal ġot-teka, jum 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg għal ġot-teka, jum 1, 8, 15, 22; Methylprednisolone 40 mg għal ġot-teka, jum 1, 8, 15, 22
Konsolidazzjoni (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1,000 mg/m ² /12 siegħa i.v.(3 siegħa), jum 1-4; Mitoxantrone 10 mg/m ² i.v. jum 3-5; MTX 15 mg għal ġot-teka l, jum 1; Methylprednisolone 40 mg għal ġot-teka, jum 1
Studju ADE04	
Qabel il-faži	DEX 10 mg/m ² orali, jum 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., jum 3-5; MTX 15 mg għal ġot-teka, jum 1
Terapija ta' induzzjoni I	DEX 10 mg/m ² orali, jum 1-5; VCR 2 mg i.v., jum 6, 13, 20; Daunorubicin 45 mg/m ² i.v., jum 6-7, 13-14
Terapija ta' induzzjoni II	CP 1 g/m ² i.v. (siegħha), jum 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (siegħha), jum 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² orali, jum 26-46

Terapija ta' konsolidazzjoni	DEX 10 mg/m ² orali, jum 1-5; Vindesine 3 mg/m ² i.v., jum 1; MTX 1.5 g/m ² i.v. (24 siegħa), jum 1; Etoposide 250 mg/m ² i.v. (siegħa) days 4-5; Ara- C 2x 2 g/m ² i.v. (3 siegħat, q 12-il siegħa), jum 5
Studju AJP01	
Terapija ta' induzzjoni	CP 1.2 g/m ² i.v. (3 siegħat), jum 1; Daunorubicin 60 mg/m ² i.v. (siegħa), jum 1-3; Vincristine 1.3 mg/m ² i.v., jum 1, 8, 15, 21; Prednisolone 60 mg/m ² /jum orali
Terapija ta' konsolidazzjoni	Kors tal-kimoterapija alternanti: doža ta' kimoterapija għolja b'MTX 1 g/m ² i.v. (24 siegħa), jum 1, u Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12-il siegħa), jum 2-3, għal 4 ċikli
Manutenzjoni	VCR 1.3 g/m ² i.v., jum 1; Prednisolone 60 mg/m ² orali, jum 1-5
Studju AUS01	
Terapija ta' induzzjoni-konsolidazzjoni	Reġimen iper-CVAD: CP 300 mg/m ² i.v. (3 siegħat, q 12-il siegħa), jum 1-3; Vincristine 2 mg i.v., jum 4, 11; Doxorubicine 50 mg/m ² i.v. (24 siegħa), jum 4; DEX 40 mg/jum on jum 1-4 u 11-14, alternat ma' MTX 1 g/m ² i.v. (24 siegħa), jum 1, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 siegħa, q 12-il siegħa), jum 2-3 (total ta' 8 korsijiet)
Manutenzjoni	VCR 2 mg i.v. kull xahar għal 13-il xahar; Prednisolone 200 mg orali, 5 ġranet kull xahar għal 13-il xahar
Kull kors ta' kura jinkludi l-użu ta' sterojdi sabiex jiġi evitat 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 gol vini	

Pazjenti pedjatriċi: Fl-istudju I2301, total ta' 93 pazjent pedjatriċi, adolexxenti u adulti żgħażaq (minn sena sa 22 sena) b'Ph+ ALL issieħbu fi prova f'fażi III *open-label*, multiċentrika, b'koorti sekwenzjali, mhux randomizzata, u nghataw trattament b'Imatinib (340 mg/m²/kuljum) flimkien ma' kemoterapija intensiva wara terapija ta' induzzjoni. Imatinib ingħata b'mod intermittenti b'koorti ta' 1-5, b'żieda fid-dewmien u bi tnedja bikrija ta' Imatinib minn koorti għal koorti; koorti 1 jingħata l-anqas intensità u koorti 5 jingħata l-ogħla intensità ta' Imatinib (l-iktar dewmien fi ġranet b'doża ta' Imatinib kuljum b'mod kontinwu matul lewwel korsijiet ta' trattament b'kemoterapija). Espożizzjoni kontinwa kuljum għal Imatinib kmieni waqt il-process ta' trattament flimkien ma' kemoterapija lil pazjenti f'koorti 5 (n=50) tejbu s-soprvivenza ħiesha minn kull episodju (EFS) f'4 snin mqabbel mal-kontrolli storici (n=120), li nghataw kemoterapija standard mingħajr Imatinib (69.6% vs 31.6%, rispettivament). L-OS stmat f'4 snin fost il-pazjenti f'koorti 5 kien ta' 83.6% mqabbel mal-44.8% fost il-kontrolli storici. 20 mill-50 (40%) pazjent f'koorti 5 nghataw trapjant tal-mudullun ematopoetiku.

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

Blokk 1 ta' tishħiħ (3 ġimħat)	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 /doža 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 ġimħat)	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 /doža 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' tniedija mill-ġdid (3 ġimħat)	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 /doža q12h x 4 dol, 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 ġimħat)	Methotrexate (5 g/m ² fuq medda ta' 24 siegħa, IV): jiem 1 u 15 Leucovorin (75 mg/m ² fis-36 siegħa, IV; 15 mg/m ² IV jew PO q6h x 6 doži)iii: Jiem 2, 3, 16, u 17 Terapija IT tripla (aġġustata skont l-età): jiem 1 u 22 VP-16 (100 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 22-26 CPM (300 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 22-26 MESNA (150 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): jiem 27-36 jew sa ANC > 1500 postnadir ARA-C (3 g/m ² , q12h, IV): jiem 43, 44 L-ASP (6000 IUnitajiet/m ² , IM): jum 44
Blokk 2 ta' tniedija mill-ġdid (3 ġimħat)	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 /doža q12h x 4 doži, iv): Jiem 3 u 4 PEG-ASP (2500 IUnitajiet/m ² , IM): jum 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): jiem 5-14 jew sa ANC > 1500 postnadir Terapija IT tripla (aġġustata skont l-età): jiem 1 u 15 DEX (6 mg/m ² /kuljum, PO): jiem 1-7 u 15-21
Blokk 2 ta' intesifikazzjoni (9 ġimħat)	Methotrexate (5 g/m ² fuq medda ta' 24 siegħa, IV): jiem 1 u 15 Leucovorin (75 mg/m ² fis-36 siegħa, IV; 15 mg/m ² IV jew PO q6h x 6 doži)iii: jiem 2, 3, 16, u 17 Terapija IT tripla (aġġustata skont l-età): jiem 1 u 22 VP-16 (100 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 22-26 CPM (300 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 22-26 MESNA (150 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): jiem 27-36 jew sa ANC > 1500 postnadir ARA-C (3 g/m ² , q12h, IV): jiem 43, 44 L-ASP (6000 IUnitajiet/m ² , IM): jum 44
Manutenzjoni (ċikli ta' 8-ġimħat) Cikli 1-4	MTX (5 g/m ² fuq medda ta' 24 siegħa, IV): jum 1 Leucovorin (75 mg/m ² fis-36 siegħa, IV; 15 mg/m ² IV jew PO q6h x 6 doži)iii: jiem 2 and 3 Terapija IT tripla (aġġustata skont l-età): jiem 1, 29 VCR (1.5 mg/m ² , IV): jiem 1, 29 DEX (6 mg/m ² /jum PO): jiem 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /jum, PO): jiem 8-28 Methotrexate (20 mg/m ² /ġimħa, 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-ġimħat) Ciklu 5	Irradjazzjoni kranjali (Blokk 5 biss) 12 Gy fi 8 frazzjonijiet ghall-pazjentikollha li huma CNS1 u CNS2 waqt id-dajanjosi 18 Gy f' 10 frazzjonijiet għal pazjenti li huma CNS3 waqt id-dajanjosi 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 (Miżmura 6-MP matul is-6-10 ijiem ta' irrdjazzjoni kranjali mibdija fl-1 ġurnata ta' Ċiklu 5. Ibda 6-MP fl-1el ġurnata wara t-tmiem tal-irradjazzjoni kranjali.) Methotrexate (20 mg/m ² /ġimħa, PO): jiem 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Manutenzjoni (ċikli ta' 8-ġimħat) Čikli 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 /ġimħa, PO): jiem 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

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

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

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

Provi klinici f'MDS/MPD

L-esperjenza bi imatinib għal din l-indikazzjoni hija limitata hafna u hija bażata fuq rati ta' rispons ematoloġiku u citoġenetiku. M'hemm provi klinici li juru beneficiċju kliniku jew żieda fis-sopravivenza. Prova klinika waħda open label, f'ħafna centri, ta' Fazii II (studju B2225) kien imwettaq billi imatinib kien ittestjat f'popolazzjoni diversi ta' pazjenti li jsorfu 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. Tlett pazjenti urew rispons ematoloġiku komplet (CHR) u pazjent wieħed kelliu rispons ematoloġiku parżjali (PHR). Fiż-żmien ta' meta saret l-analizi originali, tlieta mill-erba' pazjenti li kellhom tibdil fil-ġene PDGFR žviluppaw rispons ematoloġiku (2 CHR u 1 PHR). L-etajiet ta' dawn il-pazjent kienet bejn 20 u 72 sena.

Inħolq registry ta' osservazzjoni (studju L2401) sabiex tingabar *data* dwar is-sigurtà u l-effikaċċja fuq medda ta' żmien fost pazjenti li jbatu minn neoplazmi majeloproliferattivi b'arrangament PGDFR- β u li kienu ttrattati bi imatinib. It-23 pazjent imsieħba fir-registru nghataw imatinib f'doża medja kuljum ta' 264 mg (firxa: 100 sa 400 mg) għal tul medju ta' żmien ta' 7.2 snin (firxa minn 0.1 sa 12.7 snin). Minħabba natura ta' osservazzjoni ta' dan ir-registru, kien hemm disponibbli *data* ematoloġika, citoġenetika u molekulari għal 22, 9 u 17 mit-23 pazjent imsieħba, rispettivament. Meta nqis u b'mod konservattiv li l-pazjenti b'*data* nieqsa kienet pazjenti li ma riġistru, is-CHR kien osservat f'20/23 (87%) pazjent, is-CyR 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 waħda valida, ir-rata ta' rispons għas-CHR, għas-CCyR u ghall-MR kienet ta' 20/22 (90.9%), 9/9 (100%) u 11/17 (64.7%), rispettivament.

Minbarra hekk, 24 pazjent ieħor b'MDS/MPD kienu rappurtati f'13-il publikazzjoni. 21 pazjent kienu kurati b'imatinib 400 mg kuljum, waqt it-3 pazjenti l-ohra irċehev doži aktar baxxi. Fi hdax-il pazjent, tibdil fil-ġene PDGFR kien misjub, 9 minnhom kisbu CHR u 1 PHR. L-etajiet ta' dawn il-pazjenti kienet bejn 2 u 79 sena. F'publikazzjoni 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 publikazzjoni 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 irċehev 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. Hdax il-pazjent kisbu CHR malajr, għaxra kellhom fejqan għal kollox mill-anormalitajiet čitoġenetiċi u tnaqqis jew tneħħija tat-transcripts ta' fużjoni kif imkejja mill-RT-PCR. Risponsijiet ematoloġiċi u čitoġenetiċi inżammu ġħall-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-dianjos (medda 25-234). L-użu ta' imatinib f'pazjenti li ma jkollhomx traslokazzjoni ġeneralment ma tirriżulta fl-ebda titjieb.

M'hemmx provi kkontrollati fost pazjenti pedjatriċi b'MDS/MPD. Kienu rrappurtati 5 pazjenti b'MDS/MPD b'assocjazzjoni ma' riarrangamenti tal-ġene PDGFR f'4 pubblikazzjonijiet. L-età ta' dawn il-pazjenti kienet minn 3 xħur sa 4 snin u imatinib ingħata f'doża ta' 50 mg kuljum jew f'doži li jvarjaw minn 92.5 sa 340 mg/m² kuljum. Il-pazjenti kollha kellhom rispons ematoloġiku, rispons čitoġenetiku u/jew rispons kliniku shiħ.

Provi Kliniči f'HES/CEL

Prova klinika waħda open label, f'ħafna centri, ta' Faži II (studju B2225) kien imwettaq billi imatinib kien ittestjat f'popolazzjonijiet diversi ta' pazjenti li jsorfu 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 ieħor b'HES/CEL, rappurtati f'35 rapporti ta' kažijiet u serje ta' kažijiet li ġew publikati irċehev imatinib b'doži bejn 75 mg sa 800 mg kuljum. Anormalitajiet čitoġenetiċi kienu evalwati f'117 mill-popolazzjoni kollha ta' 176 pazjent. F'61 minn dawn il-117 pazjent FIP1L1-PDGFRα fusion kinase kien identifikat. Erba' pazjenti oħra instabu posittivi għal FIP1L1-PDGFRα f'3 rapporti oħra li ġew publikati. Il-65 pazjenti kollha li kienu posittivi għal FIP1L1-PDGFRα fusion kinase kisbu CHR li nżamm għal xħur (medda bejn 1+ sa 44+ xħur censurati fil-ħin meta ġew rappurtati). Hekk kif rappurtat f'publikazzjoni riċenti, 21 minn dawn is-65 pazjent kisbu wkoll remissjoni kompleta molekulari b'follow-up medju ta' 28 xahar (medda 13-67 xahar). L-etajiet ta' dawn il-pazjenti kienet minn sentejn sa 16-il sena u imatinib ingħata f'doża ta' 300 mg/m² kuljum jew f'doži li jvarjaw minn 200 sa 400 mg kuljum. Il-pazjenti kollha kellhom rispons ematoloġiku, rispons čitoġenetiku u/jew rispons molekulari shiħ.

M'hemmx provi kkontrollati fost pazjenti pedjatriċi b'HES/CEL. Kienu rrappurtati 3 pazjenti b'HES u CEL b'assocjazzjoni 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'doži li jvarjaw minn 200 sa 400 mg kuljum. Il-pazjenti kollha kellhom rispons ematoloġiku, rispons čitoġenetiku u/jew rispons molekulari shiħ.

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

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

L-evidenza ewlenija ta' l-effikaċja kienet ibbażata fuq rati ta' rispons mkejjla b'mod oġgettiv. It-tumuri riedu jkunu jistgħu jitkejjlu f'mill-inqas sit wieħed tal-marda u l-karatterizzazzjoni kellha tkun ibbażata fuq il-kriterji tas-Southwestern Oncology Group (SWOG). Ir-riżultati jidhru f'Tabella 5.

Tabella 5 L-aqwa rispons tat-tumur fil-prova STIB2222 (GIST)

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

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

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

Studji kliniči b'GIST awżejjar

Fl-ambjent awżejjar, imatinib kien investigat fi studju tal-faži III, multiċentriku, double-blind, fuq perjodu twil ta' żmien u kkontrollat bi plaċebo (Z9001) li kien jinvolti 773 pazjent. L-etajiet ta' dawn il-pazjenti kien fuq medda bejn it-18 u 1-91 sena. Il-pazjenti li kienu nklużi kellhom dijanjos istologika ta' GIST primarju li kien jesprimi l-proteīna *Kit* permezz ta' immunokimika u d-daqs tat-tumur ≥ 3 cm fl-akbar kejl, bi tneħħija ghalkollox ta' GIST primarju b'operazzjoni fi żmien 14-70 jum qabel ma nkitbu. Wara t-tnejħiha b'operazzjoni ta' GIST primarju, il-pazjenti kienu randomised għal wahda minn żewġ ferghat: imatinib f'doža ta' 400 mg/jum jew plaċebo jaqbel miegħu għal sena.

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

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

Ir-riskju li l-marda terġa' toħroġ f'pazjenti wara l-operazzjoni ta' GIST primarju tagħħom kien stmat b'mod retrospettiv fuq bażi tal-fatturi pronostiki li ġejjin: daqs tat-tumur, indiċi mitotici, post fejn qiegħed it-tumur. Data dwar indiċi mitotici kienet disponibbli għal 556 mill-popolazzjoni ta' 713-il pazjent ta' intenzjoni li tikkura (ITT). Ir-riżultati tal-analizi tas-sottogrupp skond il-klassifikazzjonijiet tar-riskju tal-Istituti Nazzjonali tas-Saħħa ta' l-Istati Uniti (NIH) u tal-Istitut tal-Patologija tal-Forzi Armati (AFIP) tal-Istati Uniti

huma murija f'Tabella 6. L-ebda beneficiċju ma kien osservat fil-gruppi ta' riskju baxx u fil-gruppi ta' riskju baxx hafna. L-ebda beneficiċju ta' sopravivenza globali ma kien osservat.

Tabella 6 Sommarju tal-prova Z9001 tal-analiżi ta' RFS permezz tal-klassifikazzjonijiet tar-riskju NIH u AFIP

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

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

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

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

Sitta u tletin (36) xahar ta' kura bi imatinib tawlet b'mod sinifikanti l-RFS imqabbel mat-12-il xahar ta' trattament bi imatinib (bil-proporzjoni totali ta' periklu (HR) = 0.46 [0.32, 0.65], p<0.0001) (Tabella 7, Figura 1).

Barra minn hekk, sitta u tletin (36) xahar ta' trattament bi Glivec tawwal b'mod qawwi s-sopravivenza shiħa (OS) mqabbel mat-12-il xahar ta' trattament bi Glivec (HR = 0.45 [0.22, 0.89], p=0.0187) (Tabella 7, Figura 2).

Aktar dewmien fit-trattament (> 36 xahar) jista' jittardja l-bidu ta' aktar rikorrenzi; madankollu l-impatt ta' dan is-sejbien dwar is-sopravivenza in generali jibqa' mhux magħruf.

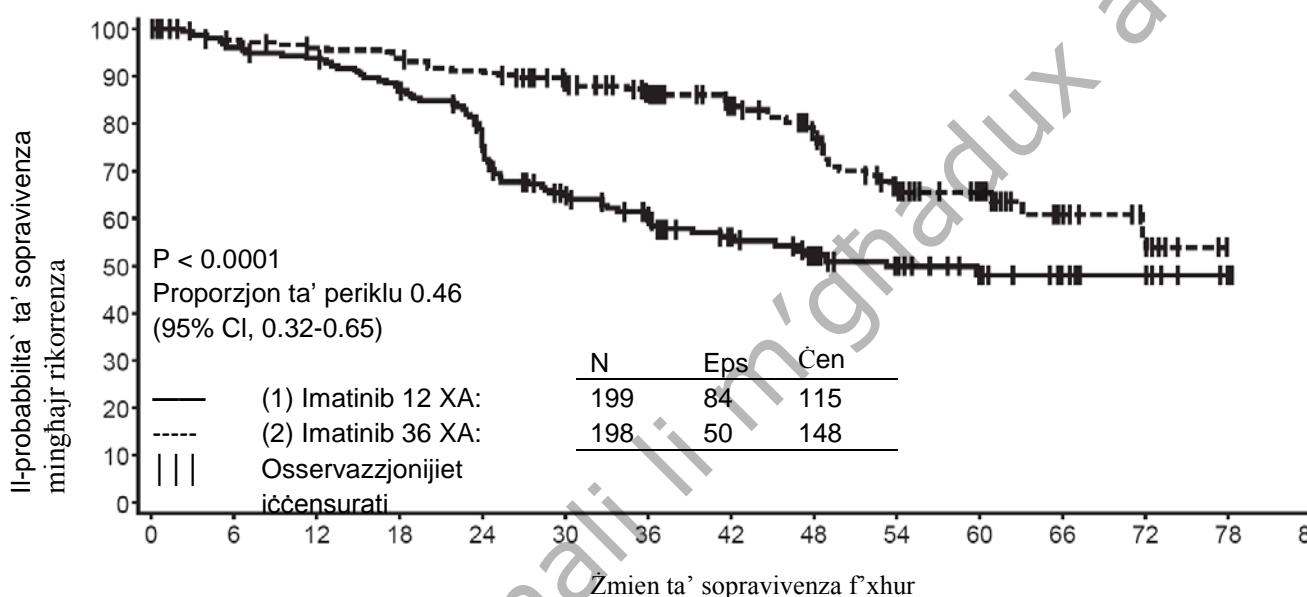
L-ghadd totali ta' mwiet kien ta' 25 ghall-grupp ta' 12-il xahar kura u ta' 12 ghall-grupp ta' 36 xahar kura.

Trattament b'imatinib għal 36 xahar kien superjuri għat-trattament ta' 12-il xahar fl-analiżi tal-ITT li tinkludi l-istudju tal-popolazzjoni shiħa. F'analizi ppjanata ta' grupp sekondarju permezz tat-tip ta' mutazzjoni, l-HR għar-RFS għal 36 xahar ta' trattament għal pazjenti b'mutazzjoni jippej jaexha 0.35 [95% CI: 0.22, 0.56]. Ma jistgħu jitfasslu l-ebda konklużjonijiet għal gruppi sekondarji ta' mutazzjoni li huma l-inqas komuni minħabba l-ghadd żgħir ta' avvenimenti osservati.

Tabella 7 Trattament ta' 12-il xahar u 36 xahar bi imatinib (Prova SSGXVIII/AIO)

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

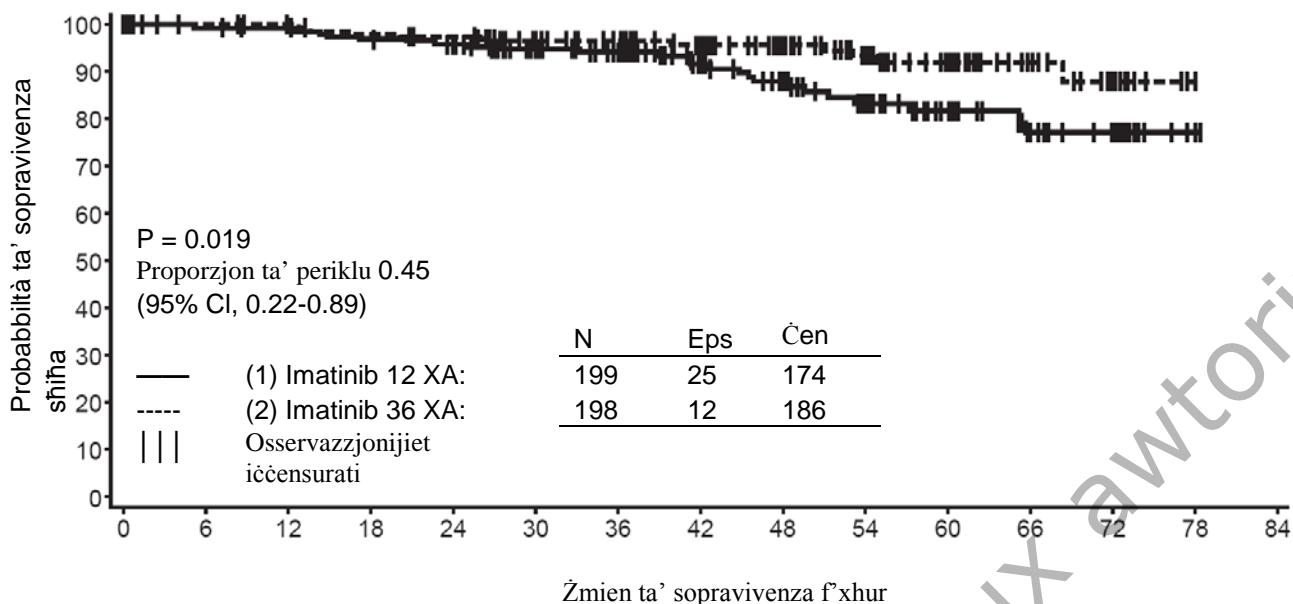
Figura 1 L-istimi Kaplan-Meier ghall-endpoint primarju ta' sopravivenza minghajr rikorrenza (popolazzjoni ITT)



F'riskju : Episodji

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

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



F'riskju : Episodji

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

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

Studji kliniči f'DFSP

Prova klinika wahda ta' Fażi II, open label, f'hafna centri (studju B2225) kien imwettaq b'12-il pazjent b'DFSP kurata b'imatinib 800 mg kuljum. L-etajjet tal-pazjenti kienu bejn 23 u 75 sena; DFSP kien metastatiku, reġa ġareg fil-post wara li kien tneħħha b'operazzjoni, u kien meqjus li aħjar ma jerġax issir operazzjoni oħra ta' tneħħija fil-hin tad-dħul fl-istudju. L-evidenza primarja ta' l-effikaċċa kienet bażata fuq rati ta' rispons oggettivi. Mit-12-il pazjent reklutat, 9 wrew rispons, wieħed komplet u 8 parżjali. Wara, tlieta minn dawk li wrew rispons parżjali tneħħitilhom il-marda permezz ta'operazzjoni. It-terapija fi studju B2225 damet medja ta' 6.2 xhur, l-aktar li damet kienet 24.3 xhur. 6 pazjenti oħra b'DFSP kurati b'imatinib kienu rappurtati f'5 rapporti dwar każijiet, b'etajjet li jvarjaw minn 18-il xahar sa 49 sena. Il-pazjenti adulti rappurtati fil-publikazzjoni kienu kurati jew b'400 mg (4 każijiet) jew 800 mg (każ 1) imatinib kuljum. Humes (5) pazjenti wrew rispons, 3 komplet u 2 parżjali. Il-tul medjan tat-terapija tal-publikazzjoni kien ivarja bejn 4 ġimħat u aktar minn 20 xahar. It-translokazzjoni t17:22[(q22:q13)], jew il-prodott tal-ġene tiegħi, instab fil-pazjenti kollha li wrew rispons ghall-kura b'imatinib.

M'hemmx provi kkontrollati fost pazjenti pedjatriċi b'DFSP. Kienu rrappurtati 5 pazjenti b'DFSP u b'assocjazzjoni ma' riarrangamenti tal-ġene PDGFR fi 3 pubblikazzjonijiet. L-età ta' dawn il-pazjenti kienet minn trabi tat-tweliż sa 14-il sena u imatinib ingħata f'doža ta' 50 mg kuljum jew f'doži li jvarjaw minn 400 sa 520 mg/m² kuljum. Il-pazjenti kollha kelhom rispons parżjali u/jew shiħ.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetiċi ta' imatinib

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

Assorbiment

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

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

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

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

Ir-riżultati *in vitro* wrew li CYP3A4 kienet l-enzima principali fil-bniedem tat-tip P450 li tikkatalizza l-biotrasformazzjoni ta' imatinib. Minn fost ghadd ta' medikazzjonijiet li jistgħu jingħataw fl-istess ħin (acetaminophen, aciclovir, allopurinol, amphotericin, cytarabine, erythromycin, fluconazole, hydroxyurea, norfloxacin, penicillin V), kienu biss erythromycin (IC₅₀ 50 μM) u fluconazole (IC₅₀ 118 μM) li inibixx il-metabolizmu ta' imatinib b'mod li seta' kellu xi relevanza klinika.

Ir-riżultati *in vitro* wrew li imatinib jinibixxi b'mod kompetittiv lis-sustanzi markaturi li fuqhom jaħdnu l-enzimi CYP2C9, CYP2D6 u CYP3A4/5. Il-valuri K_i fil-mikrosomi tal-fwied tal-bniedem kienu 27, 7.5 u 7.9 μmol/l, rispettivament. L-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plažma ta' imatinib fil-pazjenti jvarjaw minn 2-4 μmol/l, u għaldaqstant huwa possibbi li jinibixxi l-metabolizmu permezz ta' CYP2D6 u/ jew CYP3A4/5 ta' mediċini li jingħataw fl-istess ħin miegħu. Imatinib ma fixkilx il-biotrasformazzjoni ta' 5-fluorouracil, iżda inibixxa l-metabolizmu ta' paclitaxel billi inibixxa b'mod kompetittiv lill-CYP2C8 (K_i=34.7 μM). Dan il-valor ta' K_i huwa bill-wiśq oħġla mill-livelli ta' imatinib mistenni li jkunu fil-plažma tal-pazjenti, u għaldaqstant mhux mistenni li jkun hemm interazzjoni meta jew 5-fluorouracil jew paclitaxel jingħataw flimkien ma' imatinib.

Eliminazzjoni

Mill-ammont ta' sustanza(i) li kien(u) rkuprat(i) wara doża mill-ħalq ta' imatinib immarkat bil-¹⁴C, bejn wieħed u ieħor 81% tad-doża kienet irkuprata fi żmien 7 ijiem fl-ippurgar (68% tad-doża) u fl-awrina (13% tad-doża). 25% tad-doża ta' imatinib kienet eliminata fil-forma mhux mibdula (5% fl-awrina, 20% fl-ippurgar) u l-bqja kienu tneħħew bħala sustanzi li jirriżultaw mill-metabolizmu.

Farmakokinetici tal-plažma

Wara li l-mediċina ngħataw mill-ħalq lil numru ta' voluntiera li kienu f'saħħithom, it-t_½ kien ta' bejn wieħed u ieħor 18-il siegħa, u dan jissu ġerixxi li doża ta' darba kuljum hija xieraqa. L-AUC medja tizdied b'mod linjari ma' żieda fid-doża, u ż-żieda fl-AUC medja hija wkoll proporzjonal għad-doża f' dozi ta' bejn 25-1,000 mg ta' imatinib mill-ħalq. Ma kien hemm l-ebda bidla fil-farmakokinetici ta' imatinib meta ngħataw doži ripetuti, u kien hemm akkumulazzjoni ta' 1.5-2.5-il darba fl-istat fiss meta d-doża ingħataw darba kuljum.

Farmakokinetici f'pazjenti b'GIST

F'pazjenti b'GIST l-esponent f'livelli fissi, kien 1.5-il darba ogħla minn dak li ġie osservat f' pazjenti b' CML li kien fuq l-istess doža (400 mg kuljum). Skond analizi farmakokinetika preliminari tal-popolazzjoni f' pazjenti b'GIST, jidher li kien hemm tlett varjanti (albumina, WBC, u bilirubin) li kellhom relazzjoni mal-farmakokinetici ta' imatinib li kienet statistikament sinifikanti. Tnaqqis fil-livell ta' albumina rriżulta fi tnaqqis fil-clearance (CL/f); u livelli ogħla ta' WBC wasslu għal tnaqqis ta' CL/f. Madankollu, dawn l-assoċjazzjonijiet mhumiex qawwija bizzejjed biex ikun meħtieg tibdil fid-doža. F'dan il-grupp ta' pazjenti, jidher li metastasi fil-fwied setgħet twassal għal tnaqqis fil-funzjoni tal-fwied u allura għal tnaqqis fil-metabolizmu.

Farmakokinetici tal-popolazzjoni

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

Farmakokinetici fit-tfal

Bħal fl-adulti, imatinib kien assorbit malajr wara li nghata mill-ħalq lill-pazjenti pedjatriċi fi studju ta' faži I u ta' faži II. Doži ta' 260 u 340 mg/m²/jum kisbu l-istess esponent, 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' doža ta' 340 mg/m²/jum, instab li l-mediċina kienet akkumulat b' 1.7-il darba wara doži ripetuti ta' darba kuljum.

Skont ġabru ta' analizi farmakokinetika fost il-popolazzjoni ta' pazjenti pedjatriċi b'disturbi ematoloġici (CML, PH+ALL, jew disturbi ematoloġici oħrajn ittrattati b'imatinib), it-tnejħija ta' imatinib tiżid skont l-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA). Wara korrezzjoni tal-effett tal-BSA, demografiċi oħrajn bħall-età, il-piż u l-indiċi tal-massa tal-ġisem ma kellhom effetti sinifikanti klinikament fuq l-espożizzjoni ta' imatinib. L-analizi kkonfermat li l-espożizzjoni jiet ta' imatinib f'pazjenti pedjatriċi mogħti ja 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) kien l-istess bhal dawk f'pazjenti adulti li nghataw 400 mg jew 600 mg imatinib darba kuljum.

Indeboliment fil-funzjoni ta' l-organi

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

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

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

Il-profil tas-sigurtà ta' imatinib, qabel l-użu kliniku, kien stmat fil-firien, fil-klieb, f'xadini u fil-fniek. Studji fuq l-effett tossiku minn doži ripetuti wrew xi tibdil ematoloġiku, hafif sa moderat, fil-firien, fil-klieb u fix-xadini, flimkien ma' xi effetti fuq il-mudullun fil-firien u fil-klieb.

Il-fwied jidher li kien organu li jintlaqat mill-mediċina fil-firien u fil-klieb. Kien hemm żiediet żgħar għal moderati fil-livelli tat-transaminases u kien hemm xi tnaqqis żgħir fil-livelli tal-kolesterol, tat-triglycerides, proteini totali, u ta' l-albumina fiż-żewġ speci. Ma kienx hemm tibdil isto-patologiku fil-fwied tal-far. Fi-klieb li kien kurati għal ġimħa tħalli kien hemm effett tossiku qawwi fuq il-fwied, b'żieda fil-livelli ta' l-enzimi tal-fwied, nekroži taċ-ċelluli tal-fwied, nekroži tat-tubu tal-bajl, u iperplażja tat-tubu tal-bajl.

F'xadini li kienu hadu l-kura għal ġimħatejn kien hemm effett tossiku fuq il-kliewi, b'mineralizzazzjoni fokali u twessiġħ tat-tubi ż-żgħar tal-kliewi u nefroži tubulari. Kien hemm żiediet fil-livelli tan-nitrogħenu ta' l-ureja fid-demm u tal-kreatinina f'hafna minn dawn l-annuali. Fil-firien, kien hemm iperplażja ta' l-epitelju transizzjonali fil-papilla renali u fil-bużżeeqa ta' l-awrina meta ntużaw doži ta' $\geq 6 \text{ mg/kg}$ fl-istudju li sar fuq 13-il ġimħha, mingħajr ma kien hemm xi tibdil fil-parametri tas-serum jew ta' l-awrina. Kien hemm rata oħla ta' infezzjonijiet opportunističi meta imatinib ingħata fit-tul.

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

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

Fi studju fuq il-fertilità, f'firien ta' sess maskili li nghataw il-mediċina għal 70 jum qabel ma tgħammru, irriżulta li kien hemm tnaqqis fil-piż tat-testikoli u ta' l-epididimu u anke tnaqqis fil-perċentwal ta' sperma b'mobilità tajba, meta ntużat doża ta' 60 mg/kg, li hi bejn wieħed u ieħor ekwivalenti ghall-ogħla doża klinika possibbli ta' 800 mg/jum, jekk wieħed iqis l-erja tas-superfiċċe tal-ġisem. Dan ma rriżultax meta d-doži li ntużaw kienu ta' $\leq 20 \text{ mg/kg}$. Kien hemm ukoll xi tnaqqis żgħir sa moderat fil-produzzjoni ta' l-isperma, fil-kelb, b'doži mill-ħalq ta' $\geq 30 \text{ mg/kg}$. Meta firien tas-sess feminili nghataw il-kura minn 14-il jum qabel ma tgħammru sas-6 jum tat-tqala, ma kien hemm l-ebda effett fuq it-tgħammir jew fuq in-numru ta' firien li harġu tqal. B'doža ta' 60 mg/kg, il-firien tas-sess feminili kellhom numru sinifikanti ta' feti li ntilfu wara l-impjant tal-bajda u numru iżgħar ta' feti hajjin. Ma kienx hemm l-istess effett meta d-doži kienu $\leq 20 \text{ mg/kg}$.

Fi studju fuq l-effett li trattament mill-ħalq jista' jkollu fuq l-iżvilupp kemm qabel kif ukoll wara t-twelid fil-far, kien hemm tisfija hamra mill-vagina f'dak il-grupp li ha doża ta' 45 mg/kg/jum u dan ġara jew fl-14-il jum jew fl-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 ogħla. B'doža ta' l-istess livell, il-piżżejjiet medji tal-wild F₁, kienu inqas mit-twelid sa ma kellhom jinqatlu, u n-numru ta' boton li laħqu l-kriterju tas-separazzjoni tal-prepużju kien ukoll kemm kemm inqas. Il-fertilità tal-grupp F₁ ma kienetx affettwata, filwaqt li n-numru ta' feti li naqsu mill-piż żid u numru iżgħar ta' feti baqgħu hajjin b'doža ta' 45 mg/kg/jum. Il-livell li fiha ma kienx hemm effett kemm fl-ommijiet kif ukoll fil-ġenerazzjoni F₁ kien ta' 15 mg/kg/jum (kwart ta' l-ogħla doża possibbli fil-bniedem, li hija 800 mg).

Imatinib kellel effett teratoġeniku fil-far, meta nghata fiż-żmien l-organogenesi f'doži ta' $\geq 100 \text{ mg/kg}$, li jiġu bejn wieħed u ieħor ekwivalenti ghall-ogħla doża klinika ta' 800 mg/jum, jekk wieħed jikkunsidra l-erja tas-superfiċċe tal-ġisem. L-effetti teratoġenici kienu jinkludu *exencephaly* jew *encephalocele*, u assenza/daqs iżgħar ta' l-ghadam tal-ġbin u assenza ta' l-ghadam parjetali. Dawn l-effetti ma dehrux b'doži ta' $\leq 30 \text{ mg/kg}$.

Ma kien identifikat l-ebda organu mmirat ġdid fl-istudju dwar l-effett tossiku fuq l-iżvilupp f'firien ta' età żgħira (jum 10 sa 70 wara t-twelid) meta mqabbel ma' organi mmirati magħrufa f'firien adulti. Fl-istudju dwar l-effett tossiku fil-minorenni, effetti fuq it-tkabbir, dewmien fil-ftuħ vaginali u s-separazzjoni tal-prepużju kienu osservati f'madwar 0.3 sa darbtejn l-esponent pedjatriku medju fl-ogħla doża rrakkomandata ta' 340 mg/m². Barra minn hekk, mortalità kienet osservata f'annuali minorenni (madwar il-faži tal-ftim) f'madwar darbtejn l-esponent pedjatriku medju fl-ogħla doża rrakkomandata ta' 340 mg/m².

Fi studju dwar l-effett kanċeroġenu fil-far li dam sentejn, meta imatinib ingħata b'15, 30 u 60 mg/kg/jum wassal għal tnaqqis statistikament sinifikanti fit-tul tal-hajja tal-firien maskili b'60 mg/kg/jum u fil-firien femminili b' \geq 30 mg/kg/jum. Eżami istopatologiku tad-dixxidenti wera kardjomipatija (iż-żewġ sessi), avvanz ta' nefropatija kronika (firien femminili) u papilloma tal-glandola tal-prepużju bħala il-kawża principali tal-mewt jew ghax kellhom jinqatlu. L-organi li ntlqat b'tibdil neoplastiku kienu l-kliewi, il-bużżeeqa ta' l-awrina, l-uretra, il-glandoli prepuzzjali u tal-klitoris, l-imsaren iż-żgħar, il-glandoli tal-paratajrojd, il-glandoli adrenali u l-istonku mingħajr glandoli.

Papilloma/karċinoma tal-glandola tal-prepużju/klitoris deħru mat-30 mg/kg/jum 'l-quddiem, li jiġi madwar 0.5 jew 0.3-il darba ta' l-esponiment ta' kuljum fil-bniedem (bażat fuq l-AUC) b'400 mg/jum jew 800 mg/jum, rispettivament, u 0.4-il darba l-esponiment fit-tfal (bażat fuq l-AUC) b'340 mg/m₂/jum. Il-livell fejn ma jkunx osservat effett (NOEL) kien 15 mg/kg/jum. L-adenoma/karċinoma tal-kliewi, il-bużżeeqa ta' l-awrina u papilloma ta' l-uretra, l-adenokarċinomi ta' l-imsaren, l-adenomi tal-glandoli paratajrojd, it-tumuri benini u malinni tal-mudullun tal-glandoli adrenali u tal-papillomi/karċinomi ta' l-istonku mingħajr il-glandoli deħru b'60 mg/kg/jum, li jiġu madwar 1.7-il darba jew darba 1 l-esponiment ta' kuljum fil-bniedem (bażat fuq l-AUC) b'400 mg/jum jew 800 mg/jum, rispettivament, u 1.2-il darba l-esponiment ta' kuljum fit-tfal (bażat fuq l-AUC) b'340 mg/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-far għall-bnedmin għadhom ma ġewx iċċarati.

Leżjonijiet mhux neoplaſtiċi li ma kienū identifikati fi studji ta' qabel l-užu kliniku kienu s-sistema kardjavaskolari, il-pankreas, l-organi endokrini u s-snien. L-aktar bidliet importanti kienu ipertrofija kardjaka u dilatazzjoni li wasslu għal sinjal ta' insuffiċjenza tal-qalb f'xi annimali.

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

6. TAGħrif Farmaċewtiku

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-pillola

Calcium hydrogen phosphate, anhydrous
Crospovidone
Magnesium stearate

Qoxra tal-pillola

Polyvinyl alcohol partially hydrolysed
Macrogol
Iron oxide yellow (E172)
Talc
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide red (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbi.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediciinali

Sentejn

6.4 Prekwazjonijiet speċjali għall-hażna

Dan il-prodott mediciinali m'għandux bżonn ta' kundizzjonijiet ta' hażna speċjali.

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

Folji ta' l-aluminium/PVC/ PE/PVdC/PE/PVC

Folji ta' l-aluminium /OPA/Al/PVC

Imatinib Teva B.V. 100 mg pilloli miksija b' rita

Pakketti li fihom 60 jew 120 pilloli miksija b'rita f' folji.

Pakketti li fihom 20x1, 60x1, 120x1 jew 180x1 pilloli miksija b'rita f' ‘perforated unit dose blisters’.

Imatinib Teva B.V. 400 mg pilloli miksija b' rita

Pakketti li fihom 30 jew 90 pilloli miksija b'rita f' folji.

Pakketti li fihom 30x1 or 90x1 pilloli miksija b'rita f' ‘perforated unit dose blisters’.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġgar ieħor

Kull fdal tal-prodott mediciinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitkolu l-ligjiet lokali.

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

Teva B.V.

Swensweg 5

2031GA Haarlem

Netherlands

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

EU/1/17/1243/001-012 (100 mg)

EU/1/17/1243/025-032 (400 mg)

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĞ DID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Imatinib Teva B.V. 100 mg kapsuli iebsin
Imatinib Teva B.V. 400 mg kapsuli iebsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Imatinib Teva B.V. 100 mg kapsuli iebsin

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

Imatinib Teva B.V. 400 mg kapsuli iebsin

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

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

3. GHAMLA FARMAČEWTIKA

Kapsula iebsa.

Imatinib Teva B.V. 100 mg kapsuli iebsin

Kapsuli oranġġo mhux trasparenti b'marka sewda 7629 fuq il-korp tal-kapsula u TEVA immarkata sewda fuq għatu tal-kapsula. Il-kontenut tal-kapsula huwa trab granulat abjad għal isfar ċar.

It-tul tal-kapsula huwa minn 19.1 mm għal 19.7 mm u l-wisa' hija 6.91 mm.

Imatinib Teva B.V. 400 mg kapsuli iebsin

Kapsuli oranġġo mhux trasparenti b'marka sewda 7630 fuq il-korp tal-kapsula u TEVA immarkata sewda fuq għatu tal-kapsula. Il-kontenut tal-kapsula huwa trab granulat abjad għal isfar ċar.

It-tul tal-kapsula huwa minn 23.0 mm sa 23.6 mm u l-wisa 'hija 8.53 mm.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Imatinib Teva B.V. huwa indikat ghall-kura ta'

- Pazjenti pedjatriċi li jkunu għadhom kif ġew dijanjostikati b'lewkimja majelojd kronika (*chronic myeloid leukaemia (CML)*) li huma posittivi (Ph+) għall-kromosoma ta' Filadelfja (bcr-abl) u li ma jkunux jistgħu jirċievu trapjant tal-mudullun bħala l-kura preferita.
- Pazjenti pedjatriċi b'Ph+ CML fil-faži kronika wara li tkun falliet it-terapija ta' alfa-interferon jew inkella meta l-marda tkun dahlet f'faži aċċelerata hafna jew jekk ikun hemm *blast crisis*.
- Pazjenti adulti b'Ph+ CML li jkunu fi *blast crisis*.
- Pazjenti adulti illi ġew iddijanjostikati għall-ewwel darba bil-lewkimja limfoblastika akuta b'kromosoma ta' Filadelfja (Ph+ ALL), integrata mal-kemoterapija.
- Monoterapija għal Ph+ ALL f'pazjenti adulti li rkadew jew f'faži rifrattorja.
- Pazjenti adulti b'mard majelopisplatiku/majeloproliferattiv (*myelodysplastic/myeloproliferative diseases (MDS/MPD)*) assoċjat ma' bidla fl-arrangament tal-ġene tar-riċettur tal-fattur ta' tkabbir derivat minn plejtlets (*platelet-derived growth factor receptor (PDGFR)*).
- Pazjenti adulti li jkollhom sindrome ipereżinofilika avvanzata (*hypereosinophilic syndrome (HES)*) u/jew lewkimja kronika eżinofolika (*chronic eosinophilic leukaemia (CEL)*) b'bidla fl-arrangament ta' FIP1L1-PDGFRα.

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

Imatinib huwa ndikat

- ghall-kura ta' pazjenti adulti li jkollhom tumuri li jkunu pozittivi għal *Kit (CD 117)* u li ma jkunux jistgħu jitneħħew b'operazzjoni u/jew tumuri malinni u metastatisti fl-istroma tas-sistema gastro-intestinali (GIST: *Gastrointestinal Stromal Tumours*).
- ghall-kura awžiljari ta' pazjenti adulti li huma f'riskju sinifikanti li jirkadu wara t-tnejħħija b'operazzjoni ta' GIST pozittiv għal *Kit (CD 117)*. Pazjenti li għandhom riskju baxx jew riskju baxx ħafna li terġa' titfaċċa l-marda, m'għandhomx jircievu kura awžiljari.
- ghall-kura ta' pazjenti adulti b'dermatofibrosarkoma protuberans (DFSP) li ma tkunx tista' titnejha b'operazzjoni u pazjenti adulti b'DFSP li tkun reġgħet ħarġet u/jew li tkun metastatika li ma jkunux jistgħu jiġi operati.

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

4.2 Pożoġġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Id-doża li tkun ordnata għandha tingħata mill-ħalq, darba kuljum flimkien ma' l-ikel u tazza ilma kbira sabiex jitnaqqas ir-riskju li jkun hemm irritazzjonijiet gastro-intestinali. Dozi ta' 400 mg jew 600 mg għandhom jingħataw darba kuljum, filwaqt li doża ta' 800 mg kuljum għandha tingħata bhala 400 mg darbtejn kuljum, filghodu u filgħaxja. F'pazjenti (tfal) li ma jkunux jistgħu jibilgħu l-kapsuli, l-kontenuti tal-kapsuli jistgħu jiġi mahħlu l-fażza ilma bla gass jew inkella meraq tat-tuffieh. Billi xi studji fl-annimali wrew li saret hsara fis-sistema riproduttiva, u billi mhux magħruf jekk hemmx riskju ta' hsara lill-fetu fil-bniedem, dawk in-nisa li għad jista' jkollhom it-tfal u li jkollhom jifθu l-kapsuli għandhom jingħataw parir li jużaw ħafna kawtela u li jevitaw li l-mediċina tmissilhom mal-ġilda jew ma' għajnejhom u li joqghodu attenti li ma jīgħdu il-ġewwa bin-nifs (ara sezzjoni 4.6). Wieħed għandu jaħsel idejh sew immedjata wara li jkun mess kapsuli li jkunu miftuhin.

Pożoġġija fil-każ ta' pazjenti adulti b'CML

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

Kemm iddum il-kura: Fi studji kliniči, l-kura b' imatinib damet għaddejja sakemm damet tavanza l-marda. L-effett li jkun hemm meta wieħed iwaqqaf il-kura wara li jkun kiseb rispos ċitogenetika komplet għadu ma giex investigat.

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

Pożologija għal-CML f'pazjenti pedjatriċi

Id-doži fit-tfal u adolexxenti għandhom ikunu bbażati fuq l-erja tas-superfiċje tal-ġisem (mg/m^2). Doža ta' 340 mg/m^2 kuljum hija rakkodata f' tfal u adolexxenti li jkollhom CML f'fażi kronika u CML fil-fażi l-avvanzata (sabiex ma tinqabiżx id-doža totali ta' 800 mg). Il-kura tista' tingħata bhala doža darba kuljum jew inkella id-doža ta' kuljum tista' tinqasam f'darbejn – wahda filghodu u wahda filghaxija. Ir-rakkomedazzjoni tad-doža bħaliSSa hija bażata fuq numru żgħir ta' pazjenti pedjatriċi (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2). M'hemm x Esperienza bil-kura ta' tfal taħt is-sentejn.

Żidiet fid-doži minn 340 mg/m^2 kuljum għal 570 mg/m^2 kuljum (sabiex ma tinqabiżx id-doža totali ta' 800 mg) tista' titqies fi tfal u adolexxenti jekk ma jkollhomx effetti avversi severi u newtropinja jew tromboċitopenja severi li ma jkunux relatati ma' lewkimja taħt dawn iċ-ċirkostanzi: avvanz tal-marda (ikun f'liema zmien 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 żidiedet xi doža, l-pazjenti għandhom jiġi monitorjati bir-reqqa, minhabba f'riskju akbar ta' effetti avversi b'doži oħla.

Pożologija għall-Ph+ ALL

Id-doža rakkodata ta' imatinib għal pazjenti adulti b'Ph+ALL hija ta' 600 mg/jum. Esperti ematologiċi fl-immaniġġjar ta' din il-marda għandhom jissorveljaw it-terapija tul-kull fażi tal-kura.

Skeda tal-kura: Fuq baži ta' tagħrif eżistenti, intwera li imatinib huwa effettiv u sigur meta jingħata f'dosa ta' 600 mg/jum kongunt ma kimoterapija matul il-fażi ta' induzzjoni, il-fażi tal-kimoterapija konsolidati u ta' manteniment (ara sezzjoni 5.1) għal pazjenti adulti b'Ph+ ALL li jkunu għadhom kif ġew iddijanostikati. Il-perjodu ta' kura bl-imatinib jista' jvarja skond il-programm ta' kura li jintgħażel, imma ġeneralment, ir-riżultati kienu ahjar aktar ma kienu twal l-esponenti għal imatinib.

Id-doža ta' 600 mg/jum imatinib, bħala monoterapija, hija sigura u effettiva u tista' tiġi mogħtija għal Ph+ ALL f'pazjenti adulti li rkadew jew f'fażi rifrattorja sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda.

Pożologija għall-Ph+ ALL fi tfal

Id-doža għat-tfal għandha tissejjes fuq l-erja tas-superfiċje tal-ġisem (mg/m^2). Hija rrakkodata doža ta' 340 mg/m^2 għal tfal b'Ph+ ALL (m'għandhiex taqbeż id-doža shiħa ta' 600 mg).

Pożologija għal MDS/MPD

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

Skeda tal-kura: Fl-unika prova klinika li sara sal-ġurnata tal-lum, kura b'imatinib baqgħet tingħata sakemm kien hemm progressjoni tal-marda (ara sezzjoni 5.1). Fil-waqt li saret l-analiżi, il-perjodu tal-kura kien ta' medja ta' 47 xahar (24 jum -60 xahar).

Pożologija għal HES/CEL

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

Żieda tad-doža minn 100 mg għal 400 mg tista' tiġi ikkonsidrata f'assenza ta' reazzjonijiet avversi tal-mediċina jekk l-istimi jindikaw li ma hemmx bizzżejjed rispons għat-terapija.

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

Pożologija għal GIST

Id-doža ta' imatinib rakkodata għal pazjenti adulti b'GIST li ma jistax jitneħha permezz ta' operazzjoni, u/ jew b'GIST li jkun malinn u metastatiku, hija 400 mg/jum.

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

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

Id-doża rakkmandata ta' Imatinib Teva B.V. hija ta' 400 mg/jum ghall-kura awżijari ta' pazjenti adulti wara t-tnejħiha b'operazzjoni ta' GIST. L-ahjar tul ta' żmien ta' kura għadu ma ġiex stabbilit. It-tul ta' żmien ta' kura fil-provi kliniči għal din l-indikazzjoni kien ta' 36-il xahar (ara sezzjoni 5.1).

Pożologija għal DFSP

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

Tibdil tad-doża minħabba effetti avversi

Effetti avversi mhux ematologiċi

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

Jekk ikun hemm žieda fil-livelli ta' bilirubin għal > 3 x l-ogħla limitu istituzzjonal tan-normal (*institutional upper limit of normal: IULN*) jew tat-transaminases tal-fwied għal > 5 x l-IULN, imatinib m'għandux jingħata sakemm il-livell tal-bilirubin jinżel lura għal < 1.5 x l-IULN u dak tat-transaminase għal < 2.5 x l-IULN. Meta l-livelli jinżlu, imatinib jiġi imbagħad jitkompla b'doża ta' kuljum imnaqqsa. Fil-kbar id-doża għandha titnaqqas minn 400 mg għal 300 mg jew inkella minn 600 mg għal 400 mg, jew minn 800 mg għal 600 mg, u fit-tfal minn 340 għal 260 mg/m²/jum.

Effetti ematologiċi avversi

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

Tibdil fid-doża meta jkun hemm newtropenja u tromboċitopenja:

HES/CEL (doża tal-bidu 100 mg)	ANC < 1.0 x 10 ⁹ /L u/jew plejlets < 50 x 10 ⁹ /L	1. Waqqaf imatinib sakemm l-ANC ≥ 1.5 x 10 ⁹ /L u plejlets ≥ 75 x 10 ⁹ /L. 2. Erġa ibda l-kura b'imatinib bid-doża ta' qabel (i.e. qabel ir-reazzjoni avversa severa).
MSD/MPD (doża tal-bidu 400 mg) HES/CEL (f'doża ta' 400 mg)	ANC < 1.0 x 10 ⁹ /L u/jew plejlets < 50 x 10 ⁹ /L	1. Waqqaf imatinib sakemm ANC ≥ 1.5 x 10 ⁹ /L u plejlets ≥ 75 x 10 ⁹ /L. 2. Erġa ibda l-kura b'imatinib bid-doża ta' qabel (i.e. qabel ir-reazzjoni avversa severa). 3. Fil-każ ta' rikorrenza ta' ANC < 1.0 x 10 ⁹ /L u/jew il-plejlets < 50 x 10 ⁹ /L, erga irrepeti Nru. 1 u erga ibda imatinib b'doża mnaqqsa ta' 300 mg.
CML fil-fażi kronika pedjatrika (doża tal-bidu 340 mg/m ²)	ANC < 1.0 x 10 ⁹ /L u/ jew plejlets < 50 x 10 ⁹ /L	1. Waqqaf imatinib sakemm l-ANC ≥ 1.5 x 10 ⁹ /L u l-plejlets ≥ 75 x 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 x 10 ⁹ /L u/jew il-plejlets < 50 x 10 ⁹ /L, erga irrepeti Nru. 1 u erga ibda imatinib b'doża mnaqqsa ta' 260 mg/m ² .
CML fil-blast crisis u Ph+ ALL (doża	^a ANC < 0.5 x 10 ⁹ /L u/jew	1. Ara jekk iċ-ċitopenja hiex relatata mal-lewkimja (aspirat mill-mudullun jew

tal-bidu 600 mg)	plejtelets < $10 \times 10^9/L$	<p>bijospija).</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Jekk iċ-ċitopenja ma tkunx relatata mal-lewkimja, naqqas id-doža ta' imatinib ġħal 400 mg. 3. Jekk iċ-ċitopenja tippersisti għal ġimħatejn erga naqqas ġħal 300 mg. 4. Jekk iċ-ċitopenja tippersisti għal 4 ġimħat u ġħada mhix relatata mal-lewkimja, waqqaf imatinib sakemm ANC $\geq 1 \times 10^9/L$ u l-plejlets $\geq 20 \times 10^9/L$, imbagħad erga ibda l-kura b'300 mg.
CML fil-faži aċċelerata pedjatrika u blast crisis (doža tal-bidu 340 mg/m^2)	^a ANC < $0.5 \times 10^9/L$ u/jew plejtelets < $10 \times 10^9/L$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ara jekk iċ-ċitopenja hiex relatata mal-lewkimja (aspirat mill-mudullun jew bijospija). 2. Jekk iċ-ċitopenja ma tkunx relatata mal-lewkimja, naqqas id-doža ta' imatinib ġħal 260 mg/m^2. 3. Jekk iċ-ċitopenja tippersisti għal ġimħatejn erga naqqas ġħal 200 mg/m^2. 4. Jekk iċ-ċitopenja tippersisti għal 4 ġimħat u ġħada mhix relatata mal-lewkimja, waqqaf imatinib sakemm ANC $\geq 1 \times 10^9/L$ u l-plejlets $\geq 20 \times 10^9/L$, imbagħad erga ibda l-kura b'200 mg/m^2.
DFSP (f' doža 800 mg)	ANC < $1.0 \times 10^9/L$ u/jew plejtelets < $50 \times 10^9/L$	<ol style="list-style-type: none"> 4. Waqqaf imatinib sakemm l-ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L$ u l-plejlets $\geq 75 \times 10^9/L$. Erga ibda l-kura b'imatinib bid-doža ta' 600 mg. 5. Fil-każ ta' rikorrenza ANC jerga' < $1.0 \times 10^9/L$ u/jew il-plejlets < $50 \times 10^9/L$, erga irrepeti Nru. 1 u erga ibda imatinib b'doža mnaqqsa ta' 400 mg.

• ANC = l-ghadd assolut tan-newtrophils (*absolute neutrophil count*)
 • ^a li sseħħ wara mill-anqas xahar mill-bidu tal-kura

Popolazzjonijiet specjalji

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

Is-sigurta u l-effikaċċija ta' imatinib fit-tfal u adoloxxenti b'MDS/MPD, DFSP u HES/CEL li huma anqas minn 18-il sena ma ġewx stabbiliti waqt provi kliniči. Dejta ppublikata li tinsab disponibbli bħal issa hija ppublikata u mqassra f'sezzjoni 5.1 imma l-ebda rakkomandazzjoni dwar il-pożoloġija ma tista' tingħata.

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

Klassifika ta' fwied li ma jkunx jaħdem normali:

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

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

AST = aspartate aminotransferase

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

Anzjani: Il-farmakokinetiči ta' imatinib ma ġewx studjati b'mod spċificu f'nies kbar fl-età. Fi provi kliniči li fihom aktar minn 20% tal-pazjenti kellhom 65 sena jew aktar, ma deherx li kien hemm xi differenzi farmakokinetiči sinifikanti li għandhom x'jaqsmu ma' l-età, f'pazjenti adulti. M'hemmx bżonn ta' rakkomandazzjonijiet spċifici fuq id-doża f'nies kbar fl-età.

Metodu ta' amministrazzjoni

Id-doża preskritta għandha tingħata mill-ħalq ma ikla u tazza ilma kbira biex jitnaqqas ir-riskju ta' irritazzjonijiet gastro-intestinali. Doži ta' 400 mg jew 600 mg għandu jingħata darba kuljum, filwaqt li doża ta' kuljum ta' 800 mg għandha tingħata bhala 400 mg darbejn kuljum, filghodu u filgħaxija.

Għal pazjenti li ma jistgħux jibilgħu l-kapsuli, il-kontenut tagħhom jista' jiġi dilwit ma' tazza ilma jew meraq tat-tuffieħ. Peress li studji fl-annimali jindikaw tosseċċità fis-sistema riproduttiva, u ir-riskju potenzjali għall-fetū uman ma huwiex magħruf, nisa li jistgħu johorġu tqal li jistgħu il-kapsuli għandhom jingħata parir biex joqogħidu attenti meta jippanipulaw il-kapsuli u jevitaw kuntatt mal-ghajnejn u l-għilda jew thejjid man-nifs (ara sezzjoni 4.6). L-idejn għandhom jiġu maħsula eż-żarru wara li jkun hemm manipulazjoni ta' kapsuli mifuha.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensitività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkti fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Meta imatinib jingħata fl-istess hin ma' prodotti mediciinali oħra, jista' jkun hemm potenzjal ta' nuqqas ta' qbil magħhom. Wieħed għandu joqgħod attent meta imatinib jittieħed ma' inibituri tal-protease, sustanzi kontra l-moffa azole, certi makrolidi (ara sezzjoni 4.5), sottostretti ta' CYP3A4 b'tieqa terapewtika dejqa (eż. cyclosporine, pimozide, tacrolimus, sirolimus, ergotamine, diergotamine, fentanyl, alfentanil, terfenadine, bortezomib, docetaxel, quinidine) jew warfarin jew derivattivi oħrajn ta' coumarin (ara sezzjoni 4.5).

L-użu fl-istess żmien, ta' imatinib ma' prodotti mediciinali li jindu ċu 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 li hu espost, u b'hekk iżid r-riskju li l-kura fil-fatt ma taħdimx. Għaldaqstant, l-użu fl-istess hin, ta' sustanzi li jindu ċu bil-qawwa lis-CYP3A4, ma' imatinib, għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5).

Ipotirojdiżmu

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

Epatotossiċità

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

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

Retenzjoni ta' fluwidi

Kažijiet ta' retenzjoni severa ta' fluwidi (effużjoni mill-plewra, edima, edima tal-pulmun, axxite, edima superficjal) kienu rapurtati f'madwar 2.5% tal-pazjenti b'CML li jkunu għadhom kif ġew dijanostikati li jkunu qed jieħdu imatinib. Għalhekk, huwa rakkommandat ħafna li l-pazjenti jintiżnu b'mod regolari. Żieda fil-piż mhux mistennija għandha tkun investigata bir-reqqa u jekk ikun hemm bżonn għandhom jingħataw għajjnuna ta' support u jittieħdu mizuri terapewtiċi. Fi provi kliniči, kien hemm żieda ta' dawn il-kažijiet f'pazjenti anzjani u dawk li kieno sofrew minn mard tal-qalb. Għaldaqstant, għandu jkun hemm kawtela f'pazjenti li qalbhom ma taħdimx normali.

Pazjenti b'mard tal-qalb

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

F'pazjenti b'sindrom ipereżinofilika (HES) b'infiltrazzjoni okkulta ta' ċelloli HES fi ħdan il-mijkardijum, kažijiet iżolati ta' xokk kardjoġeniku/ disfunkjoni tal-ventrikolu tax-xellug ġew assoċjati ma' degranulazzjoni taċ-ċelloli HES hekk kif pazjenti bdew terapija b'imatinib. Il-kondizzjoni kienet rappertata bħala riversibbi meta ingħataw sterojdi b'mod sistemiku, mizuri ta' support ċirkolatorju, u interruzzjoni ta' imatinib b'mod temporanju. Peress li effetti avversi kardijaċi kienu rappurtati b'frekwenza mhux komuni b'imatinib, stima bir-reqqa tal-benefiċċju/riskju tat-terapija b'imatinib għandha titqies fil-popolazzjoni HES/CEL qabel ma tibda l-kura.

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

Emorragija gastrointestinali

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

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

Sindrome tad-dizintegrazzjoni tat-tumur

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

Riattivazzjoni tal-epatite B

Seħħet riattivazzjoni tal-epatite B f'pazjenti li huma portaturi kroniči ta' dan il-virus wara li dawn il-pazjenti rċevew inibituri tat-tirożina kinaži BCR-ABL. Xi każijiet irriżultaw f'kollass akut tal-fwied jew f'epatite fuliminanti 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 Teva B.V.. L-esperti fil-mard tal-fwied u fil-kura tal-epatite B għandhom jiġu kkonsultati qabel ma tibda l-kura f'pazjenti b'serologija pozittiva tal-epatite B (inkluži dawk bil-marda attiva) u għal dawk il-pazjenti li nstabu pozittivi għall-infezzjoni tal-HBV matul il-kura. Portatuti tal-HBV li jeħtieġ l-kura b'Imatinib Teva B.V. għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u għal sintomi tal-infezzjoni attiva tal-HBV waqt il-kura u għal diversi xħur wara li tintem il-kura (ara sezzjoni 4.8).

Testijiet tal-laboratorju

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

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

F'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi, l-esponentil fil-plażma ta' imatinib jidher li jkunu oħla minn dak f'pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali, probabbli minħabba livell għoli fil-plażma ta' alpha-acid glycoprotein (AGP), proteina li tintrabat ma' imatinib, f'dawn il-pazjenti. Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi għandhom jingħataw l-aktar doża baxxa fil-bidu. Pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi għandhom ikunu kurati b'attenzjoni. Id-doża tista' titnaqqas jekk ma jkunux jifilhu ghaliha (ara sezzjonijiet 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 rrappurtati każijiet ta' dewmien fir-rata li biha ikunu qed jikbru tfal u preadoloxxenti mogħtija imatinib. Mhumiex magħrufa l-effetti fit-tul fuq ir-rata li biha jkunu qed jikbru t-tfal u adoloxxenti meta jingħataw trattament b'imatinib għal tul ta' zmien. Għaldaqstant, huwa rrakkomandat li wieħed josserva mill-qrib ir-rata li biha jkunu qed jikbru t-tfal u adoloxxenti meta jingħataw trattament b'imatinib (ara sezzjoni 4.8).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediciinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

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

Dawk is-sustanzi li jinibixxu l-attività CYP3A4 ta' l-isoenzima citokromju P450 (eż. inibituri tal-protease bħal indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; sustanzi kontra l-moffa azole inkluż ketoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole; certi makrolidi bħal erythromycin, clarithromycin u telithromycin) jistgħu jnaqqsu l-metabolizmu 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'sahħiethom, meta

imatinib ingħata flimkien ma' doža waħda ta' ketoconazole (sustanza li tinibixxi s-CYP3A4). Għandha tintuża kawtela meta imatinib jingħata flimkien ma' sustanzi li jinibixxu lill-familja tas-CYP3A4.

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

Dawk is-sustanzi li jistimolaw l-attività tas-CYP3A4 (eż. dexamethasone, phenytoin, carbamazepine, rifampicin, phenobarbital, fosphenytoin, primidone u *Hypericum perforatum*, ukoll mgħaruf bħala St. John's Wort) jistgħu jnaqqsu b'mod sinifikanti l-esponenti ta' imatinib, u b'hekk jistgħu jżidu r-riskju li l-kura ma taħdimx. Meta ngħata trattament minn qabel b'numru ta' doži ta' rifampicin 600 mg li mbagħad kien segwit b'doža 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 dehru f'pazjenti b'għejja malinni ikkurati b' imatinib waqt li kien qed jieħdu prodotti mediciċinali kontra l-epilessija li jindu ċu l-enzimi (EIAEDs) bħal carbamazepine, oxcarbazepine u phenytoin. L-AUC fil-plażma għal imatinib naqset b'73% meta mqabbla ma pazjenti li ma kienux qed jieħdu EIAED's. L-użu fl-istess hin ta' rifampicin, jew xi sustanzi oħrajn li b'saħħa jistimolaw is-CYP3A4, ma' imatinib għandu jiġi evitat.

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

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

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

F'testijiet *in vitro* imatinib inibixxa l-attività tas-CYP2D6, isoenzima taċ-ċitokromju P450, f'konċentrazzjonijiet simili għal dawk li jaffettwaw l-attività tas-CYP3A4. Imatinib 400 mg darbtejn kuljum kellu effett li inibixxa il-metabolizmu 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-doža ma jidrux li huma neċċessarji meta imatinib jingħata flimkien ma' sottostretti ta' CYP2D6, madankollu hija konsiljata l-attenzjoni għal sottostretti ta' CYP2D6 b'medda terapewtika dejqa bħal metoprolol. F'pazjenti kkurati b'metoprolol il-monitoraġġ kliniku għandu jkun meqjus.

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

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

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċettiv effettiv waqt il-kura.

Tqala

Hemm tagħrif limitat dwar l-użu ta' imatinib waqt it-tqala. Wara t-tqegħid fis-suq, kien hemm rapporti ta' aborti spontanji u anomaliji kongenitali fit-trabi minn nisa li hadu imatinib. Madanakollu, 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 ħlief meta jkun hemm bżonn ċar. Jekk jintuża waqt it-tqala, il-pazjenta għandha tkun infurmata dwar ir-riskju li jista' jkun hemm għall-fetu.

Treddiġ

Hemm tagħrif limitat dwar id-distribuzzjoni ta' imatinib fil-ħalib tas-sider. Studji f'żewġ nisa li kien qed ireddgħu rrivelaw li kemm imatinib kif ukoll il-metabolit attiv tiegħu jistgħu jiġi ddistribwiti fil-ħalib tas-sider. Il-proporzjon fil-ħalib u l-plażma studjat f'pazjenta waħda kien iddeterminat li kien 0.5 għal imatinib u 0.9 għall-metabolit, li jissu għixerxi distribuzzjoni oħla tal-metabolit fil-ħalib. Meta tikkuns idra l-konċentrazzjoni ikkombinata ta' imatinib u tal-metabolit u l-akbar ammonti ta' halib li t-trabi jieħdu kuljum, l-esponent totali jkun mistenni li jkun baxx (~10% ta' doža terapewtika). Madankollu, minħabba li l-effetti ta' esponent tat-tarbija għal doža baxxa ta' imatinib mhumiex magħrufa, nisa li qed jieħdu imatinib m'għandhomx ireddgħu.

Fertilità

Fi studji mhux kliniči, il-fertilità f'firien irġiel u nisa ma kienix affettwata (ara sezzjoni 5.3). Ma sarux studji fuq pazjenti mogħtija imatinib u l-effetti tiegħu fuq il-fertilità u l-gametoġenesi. Pazjenti imħassba dwar il-fertilità meta qed jingħataw kura b' imatinib għandhom jikkonsultaw mat-tabib tagħhom.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Il-pazjenti għandhom jiġi avżati li jista' jkollhom effetti ohra mhux mixtieqa, bħal sturdament, vista mċajpra jew nuqqas ta' rqad waqt il-kura b'imatinib. Għaldaqstant, għandu jkun rakkommandat 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 medici li jaġħmlu l-identifikazzjoni tal-kawża ta' l-effetti avversi diffiċċi biex tkun stmati minħabba l-varjetà ta' sintomi relatati mal-marda, l-avvanz tagħha, u l-ġhotja fl-istess hin ta' numru kbir ta' prodotti mediciinali.

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

L-effetti avversi kieni simili fl-indikazzjonijiet kollha, bl-eċċeżżjoni ta' tnejn. Kien hemm aktar majelosupprezzjoni f'pazjenti b'CML milli f'GIST, probabbli minħabba l-marda nnifisha. Fl-istudju f'pazjenti b'GIST li ma jistax jitneħha b'operazzjoni u/jew li huwa metastatiku 7 (5%) tal-pazjenti ħassew CTC grad 3/4 fsada GI (3 pazjenti), fsada fit-tumur (3 pazjenti) jew it-tnejn (pazjent 1). Il-post fejn kieni it-tumuri GI jista' jkun il-kawża tal-fsada (ara sezzjoni 4.4). GI u fsada tat-tumur jistgħu jkunu serji u kulltant jwasslu ghall-mewt. Fiż-żewġ każijiet, l-aktar effett avversi relatati mal- prodott mediciinali li kien rappurtat ($\geq 10\%$) kien tqallih ħafif, rimettar, dijarrea, uġiġ addominali, għejja, majalġja, bugħawwieg u raxx. Edimi suprfiċċiali kieni sejbiet komuni fl-istudji kollha u kieni deskritti l-aktar mad-dawra ta' l-ghajnejn jew fir-riglejn. Madankollu, dawn l-edemi raramment kieni severi u jistgħu jkunu maniġġjati b'dijuretiċi, miżuri ta' support oħrajn jew billi titnaqqas id-doža ta' imatinib.

Meta imitanib kien kombinat ma' doži għolja ta' kimoterapija f'pazjenti b'Ph+ ALL, tossiċità mumentanja tal-fwied dehret bħala żieda fil-livelli ta' transaminases u bilirubin fid-demm.

Reazzjonijiet avversi varji bħall effużjoni fil-plewra, axxite, edima pulmonari u żieda mgħaggla tal-piż b'edima superficjali jew mingħajra tista' tkun deskritta b'mod kollettiv bħala "retenzjoni ta' fluwidi". Dawn ir-reazzjonijiet normalment jistgħu jiġu maniggjati billi jitwaqqaf imatinib b'mod temporanju u b'dijureti ċi u miżuri ta' kura xierqa oħrajn. Madankollu, dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jkunu serji jew ta' theddida għall-hajja u ħafna pazjenti bi blast crisis mietu wara li sofrew minn ghadd kumpless ta' kondizzjonijiet bħall effużjoni fil-plewra, insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, u insuffiċjenza tal-kliewi. Ma kienx hemm sejbiet ta' sigurtà speċjali fi provi kliniči pedjatriċi.

Reazzjonijiet avversi

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

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

Reazzjonijiet avversi u l-frekwenzi tagħhom huma 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, cellulite, infezzjoni tan-naħha ta' fuq tal-passaġġ respiratorju, influwenza, infezzjoni tal-passaġġ tal-awrixa, gastro-enteritite, sepsi
<i>Rari</i>	Infezzjoni tal-fungu
<i>Mhux magħruf</i>	Riattivazzjoni tal-epatite B*
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inkluži ċesti u polipi)	
<i>Rari</i>	Sindrome tad-dizintegrazzjoni tat-tumur
<i>Mhux magħruf</i>	Emorragija mit-tumur/nekroži tat-tumur*
Disturbi fis-sistema immuni	
<i>Mhux magħruf</i>	Xokk anafilattiku*
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	
<i>Komuni ħafna</i>	Newtropenia, tromboċitopenja, anemija
<i>Komuni</i>	Panċitopenja, newtropenia bid-deni
<i>Mhux komuni</i>	Tromboċitemija, limfopenja, dipressjoni tal-mudullun, eżinofolja, limfadenopatija
<i>Rari</i>	Anemija emolitika
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutriżjoni	
<i>Komuni</i>	Anoressija
<i>Mhux komuni</i>	Ipokalimija, żieda fl-apptit, ipofosfatemija, nuqqas ta' aptit, deidazzjoni, gotta, iperuricemija, iperkalċemija, iperglicemija, iponatrimija
<i>Rari</i>	Iperkalimija, 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>	Uġiġħ ta' ras ²
<i>Komuni</i>	Sturdament, paresteżija, tibdil tat-togħma, ipoesteżija
<i>Mhux komuni</i>	Emigranja, nghas, sinkope, newropatija periferali, tixkil fil-memorja,

	xjatika, sindrome tas-sieq irrekwieta, tregħid, emorragija cerebrali
<i>Rari</i>	Żieda fil-pressjoni ta' ġol kranju, konvulżjonijiet, nevrite ottika
<i>Mhux magħruf</i>	Edima cerebrali*
Disturbi fl-ghajnejn	
<i>Komuni</i>	Edema ta' habbet il-ħajn, żieda fid-dmugħ, emorragija tal-konguntiva, konġuntivite, ghajn tinhass xotta, vista mċajpra
<i>Mhux komuni</i>	Irritazzjoni ta' l-ħajnejn, ugħiġ fl-ħajnejn, edema orbitali, emorragija fl-isklera, emorragija fir-retina, blefarite, edema makulari
<i>Rari</i>	Katarretti, glawkoma, papilledema
<i>Mhux magħruf</i>	Emorragija fil-vitriju*
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
<i>Mhux komuni</i>	Vertigo, tisfir fil-widnejn, telf tas-smiġħ
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, anġina pectoris, effużjoni perikardjali
<i>Mhux magħruf</i>	Perikardite*, tamponade kardijaku*
Disturbi vaskulari⁴	
<i>Komuni</i>	Fwawar, emorragija
<i>Mhux komuni</i>	Pressjoni għolja, ematoma, ematoma subdurali, kesha periferali, pressjoni baxxa, fenomenu ta' Raynaud
<i>Mhux magħruf</i>	Tromboži/emboliżmu*
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
<i>Komuni</i>	Qtuġħ ta' nifs, epistassi, sogħla
<i>Mhux komuni</i>	Effużjoni fil-plewra ⁵ , uġiġ fil-farinġi u fil-larinġi, farinġite
<i>Rari</i>	Uġiġ fil-plewra, fibrozi fil-pulmun, pressjoni għolja fil-pulmun, emorragija 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, uġiġ 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, emorragija gastro-intestinali ⁷ , tifwieq, melena, esofaġtie, axxite, ulċera fl-istonku, rimettar tad-demm, kejlite, disfaġja, pankrejatite
<i>Rari</i>	Kolite, iljus, marda ta' l-infjammazzjoni ta' l-imsaren
<i>Mhux magħruf</i>	Ileus/imblukkar tal-imsaren*, titqib gastro-intestinali*, divertikulite*, ektażja vaskulari tal-antrum tal-istonku (GAVE)*
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
<i>Komuni</i>	Żieda fl-enżimi epatiċi
<i>Mhux komuni</i>	Iperbilirubinemija, epatite, suffejra
<i>Rari</i>	Insuffiċjenza epatika ⁸ , nekroži epatika
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
<i>Komuni hafna</i>	Edema mad-dawra ta' l-ħajnejn, dermatite/ekżema/raxx
<i>Komuni</i>	Hakk, edema fil-wiċċ, ġilda xotta, hmura, alopeċja, tghereq ħafna matul il-lejl, reazzjoni ta' fotosensittività
<i>Mhux komuni</i>	Raxx bil-ponot, kontużjoni, żieda fl-gharaq, urtikarja, ekkimoži, tidbenġel malajr, ipotrikoži, ipopigmentazzjoni tal-ġilda, dermatite esfoljattiva, onikoklaži, follikulite, tikkek ħumor fil-ġilda, psorajiżi, purpura, iperpigmentazzjoni tal-ġilda, johorgu l-imsiemer
<i>Rari</i>	Dermatożi newtrofilika bid-deni akuta (sindrome ta' Sweet), telf ta' kulur fid-dwiefer, edima anġionewrotika, raxx bl-infafet, eritema multiforme, vaskulite lewkoklastika, sindrome ta' Stevens-Johnson, pustuloži

	ekżantematuża mifruxa akuta (AGEP)
<i>Mhux magħruf</i>	Sindrome ta' eritrodisastežja palmoplantari*, keratozi lichenoid*, lichen planus*, nekrolisi tossika tal-epidermide*, raxx ikkawżat mill-mediċina b'eosinofilja u sintomi sistemiċi (DRESS - drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)*
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
<i>Komuni ħafna</i>	Spażmi fil-muskoli u bugħawwieg, uġiġi muskoluskeletalni inkluži mijalġja ⁹ , artralgja, u uġiġi fl-ghadam ¹⁰
<i>Komuni</i>	Nefha fil-ġogi
<i>Mhux komuni</i>	Ebusija fil-ġogi u l-muskoli
<i>Rari</i>	Dghjufja 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 urinar	
<i>Mhux komuni</i>	Uġiġi renali, demm fl-awrina, insuffiċjenza renali akuta, żieda fil-frekwenza ta' l-awrina
<i>Mhux magħruf</i>	Insuffiċjenza kronika tal-kliewi
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
<i>Mhux komuni</i>	Ginekomastja, funzjoni hażina ta' l-erezżjoni, menorraġja, mestrwazzjoni irregolari, funzjoni sesswali hażina, uġiġi fir-ras tal-beżżula, tkabbir tas-sider, edema fl-iskrotu
<i>Rari</i>	corpus luteum emorraġiku/ċesta ta' l-ovarji emorraġika
Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
<i>Komuni ħafna</i>	Ritenzjoni ta' fluwidi u edema, għejja
<i>Komuni</i>	Dghjufja, deni, anasarca, dehxiet, tregħid
<i>Mhux komuni</i>	Uġiġi fis-sider, thossock ma tiflaħx
Investigazzjonijiet	
<i>Komuni ħafna</i>	Żieda fil-piż
<i>Komuni</i>	Tnaqqis fil-piż
<i>Mhux komuni</i>	Krejatinina fid-demm tiżdied, creatine phosphokinase fid-demm jiżdied, lactate dehydrogenase jiżdied, alkaline phosphatise fid-demm jiżdied
<i>Rari</i>	Amylase fid-demm jiżdied

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

- 1 Pulmonite kienet irrappurtata b'mod l-aktar komuni f'pazjenti b'CML trasformat u f'pazjenti b'GIST.
- 2 Uġiġi ta' ras kien l-aktar komuni f'pazjenti b'GIST.
- 3 Fuq bażi ta' sena-pazjent, kazijiet kardijaċi inkluža insuffiċjenza tal-qalb kongestiva deħru b'mod aktar komuni f'pazjenti b'CML trasformat milli f'pazjenti b'CML kroniku.
- 4 Fwawar kienu l-aktar komuni f'pazjenti b'GIST u fsada (ematoma, emorraġja) kienet l-aktar komuni f'pazjenti b'GIST u b'CML trasformat (CML-AP u CML-BC).
- 5 Effużjoni fil-plewra kienet irrappurtata b'mod aktar komuni f'pazjenti b'GIST u f'pazjenti b'CML trasformat (CML-AP u CML-BC) milli f'pazjenti b'CML kroniku.
- 6+7 Uġiġi fl-addome u emorraġja gastro-intestinali deħru b'mod l-aktar komuni f'pazjenti b'GIST.
- 8 Xi kazijiet fatali ta' insuffiċjenza epatika u ta' nekroži epatika kienu rrappurtati.
- 9 Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq ġie osservat uġiġi muskoluskeletalni matul it-trattament b'imatinib jew wara li jitwaqqaf għal kollox.
- 10 Uġiġi muskoluskeletalni u każijiet relatati deħru b'mod aktar komuni f'pazjenti b'CML trasformat u f'pazjenti b'GIST.
- 11 Każijiet fatali kienu rrappurtati f'pazjenti b'marda avanzata, infezzjonijiet severi, newtropenia severa u kondizzjonijiet serji oħra fl-istess waqt.

Anormalitajiet fit-testijiet tal-laboratorju

Ematologija

Fil-każ ta' CML, čitopenji, l-aktar newtropinja u trombočitopinja, dejjem kienu sejbiet konsistenti, f' kull studju li sar, u kien hemm anke indikazzjonijiet li l-frekwenza tagħhom kienet tiżdied meta kienu jintużaw doži kbar ta' ≥ 750 mg (fl-istudju ta' faži I). Madankollu, il-frekwenzi ta' čitopenji dehru biċ-ċar li kienu jiddependu wkoll fuq l-istadju tal-marda, tant li l-frekwenzi ta' newtropinji tat-3 jew ir-4 grad ($ANC < 1.0 \times 10^9/L$) u trombočitpenji (ghadd tal-plejlets $< 50 \times 10^9/L$) kienu bejn 4-6 darbiet oħġla fil-*blast crisis* jew fil-faži l-imġaġġla (59-64% u 44-63% fil-każijiet ta' newtropinja u trombočitopenja, rispettivament) meta mqabbla mal-frekwenzi li wieħed kien isib fil-każijiet ta' pazjenti li tkun għada kif ġiet dijanostikata CML fil-faži l-kronika (16.7% newtropinja u 8.9% trombočitopenja). F'CML, fil-faži l-kronika, li kienet għada kif ġiet dijanostikata, kien hemm newtropinja tar-4 grad ($ANC < 0.5 \times 10^9/L$) u trombočitopenja (ghadd tal-plejlets $< 10 \times 10^9/L$) f' 3.6% u f' < 1% tal-pazjenti, rispettivament. Dawn il-fažijiet ta' newtropinja u trombočitopenja damu medja ta' bejn 2-3 ġimħat u minn 3 sa 4 ġimħat, rispettivament. Dawn l-effetti s-soltu jitilqu jew bi tnaqqis fid-doża, jew inkella billi l-kura b'imatnin tieqaf għal ftit, biss f'xi każijiet rari għandu mnejn ikun hemm bżonn li l-kura saħansitra titwaqqaf għal kollox. F'pazjenti pedjatriċi b'CML, l-aktar tosċiċtajiet frekwenti kienu čitopenji ta' grad 3 jew 4 li jinvolvu newtropenji, trombočitopenji u anemija. Dawn normalment iseħħu fl-ewwel ghadd ta' xħur tat-terapija.

Fl-istudju f'pazjenti b' GIST li ma jistax jitneħha b'operazzjoni u/jew li huwa metastatiku, seħhet anemija tat-3 u r-4 grad fi 5.4% u f' 0.7% tal-pazjenti, rispettivament, u jista' jagħti l-każ li din l-anemija kienet riżultat ta' emoragijsi fis-sistema gastro-intestinali jew fit-tumur, ghallinqas f'xi whud minn dawn il-pazjenti. Newtropinja ta' grad 3 u grad 4 kienet evidenti f' 7.5% f' 2.7% tal-pazjenti, rispettivament, u trombočitopenja ta' grad 3 f' 0.7% tal-pazjenti. L-ebda pazjent ma żviluppa trombočitopenja tar-4 grad. It-taqqis fl-ġħadd ta' ċelluli bojod (WBC) u fl-ġħadd ta' newtrofili kien iseħħi l-aktar tul l-ewwel sitt ġimħat tat-terapija, u minn hemm-il quddiem il-livelli kienu jibqgħu relativament stabbli.

Biokimika

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

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Riattivazzjoni tal-epatite B

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanc bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħha huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendici V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Esperjenza b'doži oghla mid-doža terapewtika rrakkmandata hija limitata. Kaži iżolati ta' doža eċċessiva b' imatinib kienu rrappurtati b'mod spontanju u fil-letteratura. F'kaž ta' doža eċċessiva l-pazjent għandu jiġi osservat u kura sintomatika xierqa għandha tingħata. Generalment ir-riżultat irrappurtat f'dawn il-kazijiet kien "mar ghall-ahjar" jew "fieq". Kazijiet li kienu rrappurtati fuq firxa ta' doži differenti kien kif ġej:

Popolazzjoni adulta

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

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

6400 mg (doža waħda): Każ wieħed irrappurtat fil-letteratura ta' pazjent wieħed li sofra minn nawsja, rimettar, uġiġ fl-addome, deni, nefha fil-wiċċ, ghadd imnaqqas ta' newtrophils, żieda fit-transaminases.

8 sa 10 g (doža waħda): Rimettar u uġiġ gastrointestinali kienu rrappurtati.

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOGIČI

5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti anti-neoplastici, inibitur tal-proteina kinase, Kodiċi ATC: L01XE01

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Effetti farmakodinamiċi

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

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

Imatinib jinpedixxi wkoll lir-riċettur tyrosine kinases ghall-fattur ta' tkabbir derivat mill-plejlets (PDGF), PDGF-R, u jinpedixxi effetti fil-livell cellulari li jkunu medjati minn PDGF. Attivazzjoni kostituttiva tar-riċettur PDGF jew Abl protein tyrosine kinases bhala konsegwenza tal-fużjoni ma' proteini diversi imseħħbin jew produzzjoni kostituttiva ta' PDGF kienu implikati fil-patoġenesi ta' MDS/MPD, HES/CEL u DFSP. Imatinib jinibixxi s-sinjal u l-proliferazzjoni ta' ċelluli mmexxija minn PDGFR regolat hażin u attivit ta' Abl kinase.

Studji klinici fil-lewkimja majelojd kronika

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

Sar studju kbir fuq livell internazzjonali, tat-tip *open-label* u mingħajr il-kontroll fil-faži II, fuq pazjenti li kellhom CML li kienet pozittiva ghall-kromosoma ta' Filadelfja (Ph+), fil-faži tal-*blast crisis* tal-marda. Minbarra hekk, tfal uadoloxxenti kienu kurati f'żewġ studji ta' faži I (f' pazjenti b' CML jew lewkimja akuta Ph+) u wieħed ta' Faži II.

Fl-istudju kliniku 38% tal-pazjenti kellhom ≥ 60 sena u 12% tal-pazjenti kellhom ≥ 70 sena.

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

Il-varjant ewljeni ta' l-effikaċja kien ir-rata ta' rispons ematoloġiku, li ġie rapportat bhala, jew rispons ematoloġiku komplet, jew l-ebda evidenza ta' lewkimja (i.e. tneħħija tal-blasts mill-mudullun u d-demm, iżda mingħajr l-irkupru shiħi tad-demm periferali bħal f'risposti kompluti), jew ir-ritorn għal CML fil-faži kronika. F'dan l-istudju, 31% tal-pazjenti kellhom reazzjoni ematoloġika (36% f'pazjenti mhux ikkurati minn qabel u 22% f'pazjenti li kienu kurati minn qabel) (Tabella 3). Ir-rata tar-rispons kienet ukoll oħġla fil-pazjenti li hadu doža ta' 600 mg (33%) meta mqabbla mal-pazjenti li kienu hadu doža ta' 400 mg (16%, p=0.0220). L-istima kurrenti tas-sopravivenza medjana f'dawk li ma kienux hadu trattament minn qabel u f'dawk li kienu haduh kienet ta' 7.7 u 4.7 xhur, rispettivament.

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

Tabella 2 Rispons f'adult bl-istudju CML

	<ul style="list-style-type: none"> • Studju 0102 • Dejta ta' 38 xahar • Majelojd <i>blast crisis</i> • (n=260) <p>% tal-pazjenti ($CI_{95\%}$)</p>
• Rispons ematoloġiku ¹ Rispons ematoloġiku komplet (CHR)	<ul style="list-style-type: none"> • 31% (25.2-36.8) • 8%
• L-ebda evidenza ta' lewkimja (NEL)	<ul style="list-style-type: none"> • 5%
• Ritorn għall-faži I-kronika (RTC)	<ul style="list-style-type: none"> • 18%
• Rispons čitoġenitiku maġġuri ² Komplet (Konfermati ³) [95% CI] • Parżjali	<ul style="list-style-type: none"> • 15% (11.2-20.4) • 7% • (2%) [0.6-4.4] • 8%

¹ Kriterji ta' rispons ematoloġiku (ir-risponsijiet kollha jridu jkun ikkonfermati wara ≥ 4 ġimghat):

CHR: Studju 0110 [WBC $< 10 \times 10^9/L$, plejlets $< 450 \times 10^9/L$, majeloċita+metamajeloċita $< 5\%$ fid-demm, l-ebda blasts u promajeloċiti fid-demm, bażofils $< 20\%$, l-ebda involviment l-barra mill-mudullun] u fi studji 0102 u 0109 [ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L$, plejlets $\geq 100 \times 10^9/L$, l-ebda blasts fid-

demm, blasts fil-mudullun < 5% u l-ebda mard barra l-mudullun]
 NEL L-istess kriterji bhal ta' CHR imma ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ u plejtlets $\geq 20 \times 10^9/l$ (0102 u 0109 biss)
 RTC < 15% blasts fil-mudullun u fid-demm fil-periferiji, < 30% blasts+promajelociti fil-mudullun u fid-demm fil-periferiji, < 20% bażofils fid-demm fil-periferiji, l-ebda involviment 'l barra mill-mudullun ħlief ghall-involviment tal-milsa u tal-fwied (ghal 0102 u 0109 biss).

BM = Mudullun, PB = demm fil-periferiji

² Kriterji għar-risponsijiet ċitogenetici:

- Rispons maġġuri jiġbor flimkien kemm ir-risponsijiet kompleti kif ukoll dawk parpjali: kompleti (0% ta' metafasijiet Ph+), parpjali (1-35%).
- ³ Rispons ċitogenetiku komplet ikkonfermat permezz tat-tieni valutazzjoni ċitogenetika tal-mudullun magħmula mill-inqas xahar wara l-ewwel studju fuq il-mudullun.

Pazjenti pedjatriċi: B'kolloks 26-il pazjent pedjatriku ta' età ta' < 18-il sena li jew kellhom CML fil-faži l-kronika (n=11) jew kellhom CML fi *blast crisis* jew lewkimji akuti (n=15) b'Ph+ kienu reklutati fi prova ta' faži I li fiha d-doża kienet tiżdied. Din kienet popolazzjoni ta' pazjenti li kienu digà ħadu bosta trattamenti, billi 46% kien digà kellhom BMT u 73% kienu ħadu kemoterapija li kienet tħinkludi ħafna sustanzi, minn qabel. Il-pazjenti ġew ikkurati b'dozi 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-faži kronika u mit-tagħrif ċitogenetiku disponibbli, jirriżulta li 4 (44%) u 3 (33%) kellhom respons ċitogenetiku komplet u parpjali, rispettivament, għal rata ta' MCyR ta' 77%.

Total ta' 51 pazjent pedjatriku li kienu għadhom kif ġew dijanostikati b'CML fil-faži kronika u li ma kienux għadhom irċevew kura kienu reklutati fi prova open-label, f'ħafna centri, b'fergħa wahda tal-faži II. Il-pazjenti kienu kurati b'imatinib 340 mg/m²/jum, mingħajr interuzzjonijiet jekk ma jkunx hemm tossicita li tillimita d-doża. Il-kura b'imatinib twassal għal respons mgħaġġel f'pazjenti pedjatriċi li kienu għadhom kif ġew dijanostikati b'CML b'CHR ta' 78% wara 8 ġimħat ta' terapija. Ir-rata għolja ta' CHR tkun missieħba b'żvilupp ta' respons ċitogenetiku komplet (CCyR) ta' 65% li jaqbel mar-riżultati miksuba fl-adulti. Minbarra hekk, respons ċitogenetiku parpjali (PCyR) kien evidenti f'16% għal MCyR ta' 81%. Il-maġgoranza tal-pazjenti li kisbu CCyR żviluppaw is-CCyR bejn it-3 u l-10 xahar b'hin medjan għar-rispons bażat fuq l-istima Kaplan-Meier ta' 5.6 xhur.

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

Provi kliniči f'Ph+ ALL

Ph+ ALL li jkunu għadhom kif ġew dijanostikati: Fi studju kontrollat (ADE10) ta' imatinib versus induzzjoni b'kimoterapija f'55 pazjent li kienu għadhom kif ġew dijanostikati li għandhom minn 55 sena 'l fuq, imatinib użat waħdu wassal għal respons ematoloġiku komplet b'rata oħla mill-kimoterapija (96.3% vs 50%; p=0.001). Meta terapija ta' sokkors b'imatinib ingħatat f'pazjenti li ma urewx respons jew li urew respons fqr għall-kimoterapija, irriżulta li 9 pazjenti (81.8%) minn 11 kisbu respons ematoloġiku komplet. Dan l-effett kliniku kien assoċċiat ma' tnaqqis akbar fil-bcr-abl transcripts fil-pazjenti kurati b'imatinib milli fil-fergħa tal-kimoterapija wara ġimħatejn 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 identici fiż-żewġ ifriegħi mat-8 ġimħa. Kif mistenni, fuq il-baži ta' kif ġie iddiżenjat dan l-istudju, ma kienux osservati differenzi fit-tu taż-żmien ta' remissjoni, sopravivenza hielsa mill-marda jew sopravivenza totali, għalkemm pazjenti li kellhom respons molekulari komplet u li baqgħu b'residwu minimu tal-marda kelhom konsegwenzi aħjar firrigward taż-żmien ta' remissjoni (p=0.01) kif ukoll is-sopravivenza hielsa mill-marda (p=0.02).

Ir-riżultati osservati f'popolazzjoni ta' 211-il pazjent li għadhom kif ġew iddianostikati b'Ph+ ALL f'erba' studji kliniči mux ikontrollati (AAU02, ADE04, AJP01 u AUS01) huma konsistenti mar-riżultati deskritti hawn fuq. Imatinib flimkien ma' induzzjoni b'kimoterapija (ara Tabella 3) irriżulta f'rata ta' respons ematoloġiku komplet ta' 93% (147 minn 158 pazjent li setgħu jkunu evalwati) u f'rata ta' respons citogenetika maġġuri ta' 90% (19 minn 21 pazjent li setgħu jkunu evalwati). Ir-rata kompleta ta' respons molekulari kienet ta' 48% (49 minn 102 pazjent li setgħu jkunu evalwati). Sopravivenza hielsa mill-marda

(Disease-free survival (DFS)) u sopravivenza totali (overall survival (OS)) qabżu 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 Reġimen ta' kimoterapija użata flimkien ma' imatinib

Studju ADE10	
Qabel il-faži	DEX 10 mg/m ² orali, jum 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., jum 3, 4, 5; MTX 12 mg għal ġot-teka, jum 1
Induzzjoni tar-remissjoni	DEX 10 mg/m ² orali, jum 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., jum 7, 14; IDA 8 mg/m ² i.v. (0.5 h), jum 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² i.v. (siegħa) jum 1; Ara-C 60 mg/m ² i.v., jum 22-25, 29-32
Terapija ta' konsolidazzjoni I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 siegħa), jum 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² orali, jum 1-20
Terapija ta' konsolidazzjoni II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (siegħa), jum 1-5; VM26 60 mg/m ² i.v. (siegħa), jum 1-5
Studju AAU02	
Terapija ta' induInduction therapy (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicin 30 mg/m ² i.v., jum 1-3, 15-16; VCR 2 mg dosa totali i.v., jum 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² i.v., jum 1, 8; Prednisone 60 mg/m ² orali, jum 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² orali, jum 1-28; MTX 15 mg għal ġot-teka, jum 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg għal ġot-teka, jum 1, 8, 15, 22; Methylprednisolone 40 mg għal ġot-teka, jum 1, 8, 15, 22
Konsolidazzjoni (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1,000 mg/m ² /12 siegħa i.v.(3 siegħa), jum 1-4; Mitoxantrone 10 mg/m ² i.v. jum 3-5; MTX 15 mg għal ġot-teka 1, jum 1; Methylprednisolone 40 mg għal ġot-teka, jum 1
Studju ADE04	
Qabel il-faži	DEX 10 mg/m ² orali, jum 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., jum 3-5; MTX 15 mg għal ġot-teka, jum 1
Terapija ta' induzzjoni I	DEX 10 mg/m ² orali, jum 1-5; VCR 2 mg i.v., jum 6, 13, 20; Daunorubicin 45 mg/m ² i.v., jum 6-7, 13-14
Terapija ta' induzzjoni II	CP 1 g/m ² i.v. (siegħa), jum 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (siegħa), jum 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² orali, jum 26-46

Terapija ta' konsolidazzjoni	DEX 10 mg/m ² orali, jum 1-5; Vindesine 3 mg/m ² i.v., jum 1; MTX 1.5 g/m ² i.v. (24 siegħa), jum 1; Etoposide 250 mg/m ² i.v. (siegħa) days 4-5; Ara- C 2x 2 g/m ² i.v. (3 siegħat, q 12-il siegħa), jum 5
Studju AJP01	
Terapija ta' induzzjoni	CP 1.2 g/m ² i.v. (3 siegħat), jum 1; Daunorubicin 60 mg/m ² i.v. (siegħa), jum 1-3; Vincristine 1.3 mg/m ² i.v., jum 1, 8, 15, 21; Prednisolone 60 mg/m ² /jum orali
Terapija ta' konsolidazzjoni	Kors tal-kimoterapija alternanti: doža ta' kimoterapija għolja b'MTX 1 g/m ² i.v. (24 siegħa), jum 1, u Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12-il siegħa), jum 2-3, għal 4 ċikli
Manutenzjoni	VCR 1.3 g/m ² i.v., jum 1; Prednisolone 60 mg/m ² orali, jum 1-5
Studju AUS01	
Terapija ta' induzzjoni-konsolidazzjoni	Reġimen iper-CVAD: CP 300 mg/m ² i.v. (3 siegħat, q 12-il siegħa), jum 1-3; Vincristine 2 mg i.v., jum 4, 11; Doxorubicine 50 mg/m ² i.v. (24 siegħa), jum 4; DEX 40 mg/jum on jum 1-4 u 11-14, alternat ma' MTX 1 g/m ² i.v. (24 siegħa), jum 1, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 siegħa, q 12-il siegħa), jum 2-3 (total ta' 8 korsijiet)
Manutenzjoni	VCR 2 mg i.v. kull xahar għal 13-il xahar; Prednisolone 200 mg orali, 5 ġranet kull xahar għal 13-il xahar
Kull kors ta' kura jinkludi l-użu ta' sterojdi sabiex jiġi evitat 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 gol vini	

Pazjenti pedjatriċi: Fl-istudju I2301, total ta' 93 pazjent pedjatriċi, adolexxenti u adulti żgħażaq (minn sena sa 22 sena) b'Ph+ ALL issieħbu fi prova f'fażi III *open-label*, multiċentrika, b'koorti sekwenzjali, mhux randomizzata, u nghataw trattament b'Imatinib (340 mg/m²/kuljum) flimkien ma' kemoterapija intensiva wara terapija ta' induzzjoni. Imatinib ingħata b'mod intermittenti b'koorti ta' 1-5, b'żieda fid-dewmien u bi tnedja bikrija ta' Imatinib minn koorti għal koorti; koorti 1 jingħata l-anqas intensità u koorti 5 jingħata l-ogħla intensità ta' Imatinib (l-iktar dewmien fi ġranet b'doża ta' Imatinib kuljum b'mod kontinwu matul lewwel korsijiet ta' trattament b'kemoterapija). Espożizzjoni kontinwa kuljum għal Imatinib kmieni waqt il-process ta' trattament flimkien ma' kemoterapija lil pazjenti f'koorti 5 (n=50) tejbu s-soprvivenza ħiesha minn kull episodju (EFS) f'4 snin mqabbel mal-kontrolli storici (n=120), li nghataw kemoterapija standard mingħajr Imatinib (69.6% vs 31.6%, rispettivament). L-OS stmat f'4 snin fost il-pazjenti f'koorti 5 kien ta' 83.6% mqabbel mal-44.8% fost il-kontrolli storici. 20 mill-50 (40%) pazjent f'koorti 5 nghataw trapjant tal-mudullun ematopoetiku.

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

Blokk 1 ta' tishħiħ (3 ġimħat)	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 /doža 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 ġimħat)	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 /doža 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' tniedija mill-ġdid (3 ġimħat)	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 /doža q12h x 4 dol, 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 ġimħat)	Methotrexate (5 g/m ² fuq medda ta' 24 siegħa, IV): jiem 1 u 15 Leucovorin (75 mg/m ² fis-36 siegħa, IV; 15 mg/m ² IV jew PO q6h x 6 doži)iii: Jiem 2, 3, 16, u 17 Terapija IT tripla (aġġustata skont l-età): jiem 1 u 22 VP-16 (100 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 22-26 CPM (300 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 22-26 MESNA (150 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): jiem 27-36 jew sa ANC > 1500 postnadir ARA-C (3 g/m ² , q12h, IV): jiem 43, 44 L-ASP (6000 IUnitajiet/m ² , IM): jum 44
Blokk 2 ta' tniedija mill-ġdid (3 ġimħat)	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 /doža q12h x 4 doži, iv): Jiem 3 u 4 PEG-ASP (2500 IUnitajiet/m ² , IM): jum 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): jiem 5-14 jew sa ANC > 1500 postnadir Terapija IT tripla (aġġustata skont l-età): jiem 1 u 15 DEX (6 mg/m ² /kuljum, PO): jiem 1-7 u 15-21
Blokk 2 ta' intesifikazzjoni (9 ġimħat)	Methotrexate (5 g/m ² fuq medda ta' 24 siegħa, IV): jiem 1 u 15 Leucovorin (75 mg/m ² fis-36 siegħa, IV; 15 mg/m ² IV jew PO q6h x 6 doži)iii: jiem 2, 3, 16, u 17 Terapija IT tripla (aġġustata skont l-età): jiem 1 u 22 VP-16 (100 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 22-26 CPM (300 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 22-26 MESNA (150 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): jiem 27-36 jew sa ANC > 1500 postnadir ARA-C (3 g/m ² , q12h, IV): jiem 43, 44 L-ASP (6000 IUnitajiet/m ² , IM): jum 44
Manutenzjoni (ċikli ta' 8-ġimħat) Cikli 1-4	MTX (5 g/m ² fuq medda ta' 24 siegħa, IV): jum 1 Leucovorin (75 mg/m ² fis-36 siegħa, IV; 15 mg/m ² IV jew PO q6h x 6 doži)iii: jiem 2 and 3 Terapija IT tripla (aġġustata skont l-età): jiem 1, 29 VCR (1.5 mg/m ² , IV): jiem 1, 29 DEX (6 mg/m ² /jum PO): jiem 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /jum, PO): jiem 8-28 Methotrexate (20 mg/m ² /ġimħa, 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-ġimħat) Ciklu 5	Irradjazzjoni kranjali (Blokk 5 biss) 12 Gy fi 8 frazzjonijiet ghall-pazjentikollha li huma CNS1 u CNS2 waqt id-dajanjosi 18 Gy f' 10 frazzjonijiet għal pazjenti li huma CNS3 waqt id-dajanjosi 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 (Miżmura 6-MP matul is-6-10 ijiem ta' irrdjazzjoni kranjali mibdija fl-1 ġurnata ta' Ċiklu 5. Ibda 6-MP fl-1el ġurnata wara t-tmiem tal-irradjazzjoni kranjali.) Methotrexate (20 mg/m ² /ġimħa, PO): jiem 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Manutenzjoni (ċikli ta' 8-ġimħat) Čikli 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 /ġimħa, PO): jiem 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

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

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

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

Provi kliniči f'MDS/MPD

L-esperjenza bi imatinib għal din l-indikazzjoni hija limitata hafna u hija bażata fuq rati ta' rispons ematoloġiku u citoġenetiku. M'hemm provi kliniči li juru beneficiċju kliniku jew żieda fis-sopravivenza. Prova klinika waħda open label, f'ħafna centri, ta' Fazii II (studju B2225) kien imwettaq billi imatinib kien ittestjat f'popolazzjoni diversi ta' pazjenti li jsorfu 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. Tlett pazjenti urew rispons ematoloġiku komplet (CHR) u pazjent wieħed kelliu rispons ematoloġiku parżjali (PHR). Fiż-żmien ta' meta saret l-analizi originali, tlieta mill-erba' pazjenti li kellhom tibdil fil-ġene PDGFR žviluppaw rispons ematoloġiku (2 CHR u 1 PHR). L-etajiet ta' dawn il-pazjent kienet bejn 20 u 72 sena.

Inħolq registry ta' osservazzjoni (studju L2401) sabiex tingabar *data* dwar is-sigurtà u l-effikaċċja fuq medda ta' żmien fost pazjenti li jbatu minn neoplazmi majeloproliferattivi b'arrangament PGDFR-β u li kienu ttrattati bi imatinib. It-23 pazjent imsieħba fir-registru nghataw imatinib f'doża medja kuljum ta' 264 mg (firxa: 100 sa 400 mg) għal tul medju ta' żmien ta' 7.2 snin (firxa minn 0.1 sa 12.7 snin). Minħabba natura ta' osservazzjoni ta' dan ir-registru, kien hemm disponibbli *data* ematoloġika, citoġenetika u molekulari għal 22, 9 u 17 mit-23 pazjent imsieħba, rispettivament. Meta nqis u b'mod konservattiv li l-pazjenti b'*data* nieqsa kienet pazjenti li ma riġistru, is-CHR kien osservat f'20/23 (87%) pazjent, is-CyR 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 waħda valida, ir-rata ta' rispons għas-CHR, għas-CCyR u ghall-MR kienet ta' 20/22 (90.9%), 9/9 (100%) u 11/17 (64.7%), rispettivament.

Minbarra hekk, 24 pazjent ieħor b'MDS/MPD kienu rappurtati f'13-il publikazzjoni. 21 pazjent kienu kurati b'imatinib 400 mg kuljum, waqt it-3 pazjenti l-ohra irċehev doži aktar baxxi. Fi hdax-il pazjent, tibdil fil-ġene PDGFR kien misjub, 9 minnhom kisbu CHR u 1 PHR. L-etajiet ta' dawn il-pazjenti kienet bejn 2 u 79 sena. F'publikazzjoni 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 publikazzjoni 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 irċehev 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. Hdax il-pazjent kisbu CHR malajr, għaxra kellhom fejqan għal kollox mill-anormalitajiet čitoġenetiċi u tnaqqis jew tneħħija tat-transcripts ta' fużjoni kif imkejja mill-RT-PCR. Risponsijiet ematoloġiċi u čitoġenetiċi inżammu ġħall-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-dianjos (medda 25-234). L-użu ta' imatinib f'pazjenti li ma jkollhomx traslokazzjoni ġeneralment ma tirriżulta fl-ebda titjieb.

M'hemmx provi kkontrollati fost pazjenti pedjatriċi b'MDS/MPD. Kienu rrappurtati 5 pazjenti b'MDS/MPD b'assocjazzjoni ma' riarrangamenti tal-ġene PDGFR f'4 pubblikazzjonijiet. L-età ta' dawn il-pazjenti kienet minn 3 xħur sa 4 snin u imatinib ingħata f'doża ta' 50 mg kuljum jew f'doži li jvarjaw minn 92.5 sa 340 mg/m² kuljum. Il-pazjenti kollha kellhom rispons ematoloġiku, rispons čitoġenetiku u/jew rispons kliniku shiħ.

Provi Kliniči f'HES/CEL

Prova klinika waħda open label, f'ħafna centri, ta' Faži II (studju B2225) kien imwettaq billi imatinib kien ittestjat f'popolazzjonijiet diversi ta' pazjenti li jsorru 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 ieħor b'HES/CEL, rappurtati f'35 rapporti ta' kažijiet u serje ta' kažijiet li ġew publikati irċehev imatinib b'doži bejn 75 mg sa 800 mg kuljum. Anormalitajiet čitoġenetiċi kienu evalwati f'117 mill-popolazzjoni kollha ta' 176 pazjent. F'61 minn dawn il-117 pazjent FIP1L1-PDGFRα fusion kinase kien identifikat. Erba' pazjenti oħra instabu posittivi għal FIP1L1-PDGFRα f'3 rapporti oħra li ġew publikati. Il-65 pazjenti kollha li kienu posittivi għal FIP1L1-PDGFRα fusion kinase kisbu CHR li nżamm għal xħur (medda bejn 1+ sa 44+ xħur censurati fil-ħin meta ġew rappurtati). Hekk kif rappurtat f'publikazzjoni riċenti, 21 minn dawn is-65 pazjent kisbu wkoll remissjoni kompleta molekulari b'follow-up medju ta' 28 xahar (medda 13-67 xahar). L-etajiet ta' dawn il-pazjenti kienet minn sentejn sa 16-il sena u imatinib ingħata f'doża ta' 300 mg/m² kuljum jew f'doži li jvarjaw minn 200 sa 400 mg kuljum. Il-pazjenti kollha kellhom rispons ematoloġiku, rispons čitoġenetiku u/jew rispons molekulari shiħ.

M'hemmx provi kkontrollati fost pazjenti pedjatriċi b'HES/CEL. Kienu rrappurtati 3 pazjenti b'HES u CEL b'assocjazzjoni 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'doži li jvarjaw minn 200 sa 400 mg kuljum. Il-pazjenti kollha kellhom rispons ematoloġiku, rispons čitoġenetiku u/jew rispons molekulari shiħ.

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

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

L-evidenza ewlenija ta' l-effikaċja kienet ibbażata fuq rati ta' rispons mkejjla b'mod oġgettiv. It-tumuri riedu jkunu jistgħu jitkejjlu f'mill-inqas sit wieħed tal-marda u l-karatterizzazzjoni kellha tkun ibbażata fuq il-kriterji tas-Southwestern Oncology Group (SWOG). Ir-riżultati jidhru f'Tabella 5.

Tabella 5 L-aqwa rispons tat-tumur fil-prova STIB2222 (GIST)

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

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

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

Studji kliniči b'GIST awżejjar

Fl-ambjent awżejjar, imatinib kien investigat fi studju tal-faži III, multiċentriku, double-blind, fuq perjodu twil ta' żmien u kkontrollat bi plaċebo (Z9001) li kien jinvolti 773 pazjent. L-etajiet ta' dawn il-pazjenti kien fuq medda bejn it-18 u 1-91 sena. Il-pazjenti li kienu nklużi kellhom dijanjos istologika ta' GIST primarju li kien jesprimi l-proteīna *Kit* permezz ta' immunokimika u d-daqs tat-tumur ≥ 3 cm fl-akbar kejl, bi tneħħija ghalkollox ta' GIST primarju b'operazzjoni fi żmien 14-70 jum qabel ma nkitbu. Wara t-tnejħiha b'operazzjoni ta' GIST primarju, il-pazjenti kienu randomised għal wahda minn żewġ ferghat: imatinib f'doža ta' 400 mg/jum jew plaċebo jaqbel miegħu għal sena.

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

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

Ir-riskju li l-marda terġa' toħrog f'pazjenti wara l-operazzjoni ta' GIST primarju tagħħom kien stmat b'mod retrospettiv fuq bażi tal-fatturi pronostiki li ġejjin: daqs tat-tumur, indiċi mitotici, post fejn qiegħed it-tumur. Data dwar indiċi mitotici kienet disponibbli għal 556 mill-popolazzjoni ta' 713-il pazjent ta' intenzjoni li tikkura (ITT). Ir-riżultati tal-analizi tas-sottogrupp skond il-klassifikazzjonijiet tar-riskju tal-Istituti Nazzjonali tas-Saħħa ta' l-Istati Uniti (NIH) u tal-Istitut tal-Patologija tal-Forzi Armati (AFIP) tal-Istati Uniti

humu murija f'Tabella 6. L-ebda beneficiċju ma kien osservat fil-gruppi ta' riskju baxx u fil-gruppi ta' riskju baxx ħafna. L-ebda beneficiċju ta' sopravivenza globali ma kien osservat.

Tabella 6 Sommarju tal-prova Z9001 tal-analizi ta' RFS permezz tal-klassifikazzjonijiet tar-riskju NIH u AFIP

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

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

Studju ieħor multicentriku, open label, f'fażi III (SSG XVIII/AIO) qabbel 400 mg/kuljum imatinib matul trattament ta' 12-il xahar kontra 36 xahar ta' trattament f'pazjenti wara resezzjoni kirurġika ta' GIST u wieħed minn dawn li ġejjin: dijametru tat-tumur > 5 cm u l-ghadd mitotiku > 5/50 *high power fields* (HPF); jew dijametru tat-tumur > 10 cm u kwalunkwe ghadd mitotiku jew tumur ta' kull daqs bl-ghadd mitotiku > 10/50 HPF jew tumuri li nfaqghu fil-kavità peritonali. Kien hemm b'kollox 397 pazjent li taw il-permess u ntgħażlu bl-addoċċe għall-istudju (199 pazjent fil-grupp ta' 12-il xahar u 198 pazjent fil-grupp tas-36 xahar), bl-etià medja ta' 61 sena (firxa ta' bejn 22 u 84 sena). Iż-żmien medju sakemm reġgħu gew iċċekkji kien ta' 54 xahar (mid-data ta' randomizzazzjoni sad-data tat-twaqqif), b'total ta' 83 xahar bejn 1-ewwel pazjent randomizzat u d-data tat-twaqqif.

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

Sitta u tletin (36) xahar ta' kura bi imatinib tawlet b'mod sinifikanti l-RFS imqabbel mat-12-il xahar ta' trattament bi imatinib (bil-proporzjoni totali ta' periklu (HR) = 0.46 [0.32, 0.65], p<0.0001) (Tabella 7, Figura 1).

Barra minn hekk, sitta u tlefin (36) xahar ta' trattament bi Teva B.V. tawwal b'mod qawwi s-sopravivenza shiha (OS) mqabbel mat-12-il xahar ta' trattament bi Teva B.V. ($HR = 0.45$ [0.22, 0.89], $p=0.0187$) (Tabella 7, Figura 2).

Aktar dewmien fit-trattament (> 36 xahar) jista' jittardja l-bidu ta' aktar rikorrenzi; madankollu l-impatt ta' dan is-sejbien dwar is-sopravivenza in generali jibqa' mhux magħruf.

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

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

Tabella 7 Trattament ta' 12-il xahar u 36 xahar bi imatinib (Prova SSGXVIII/AIO)

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

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

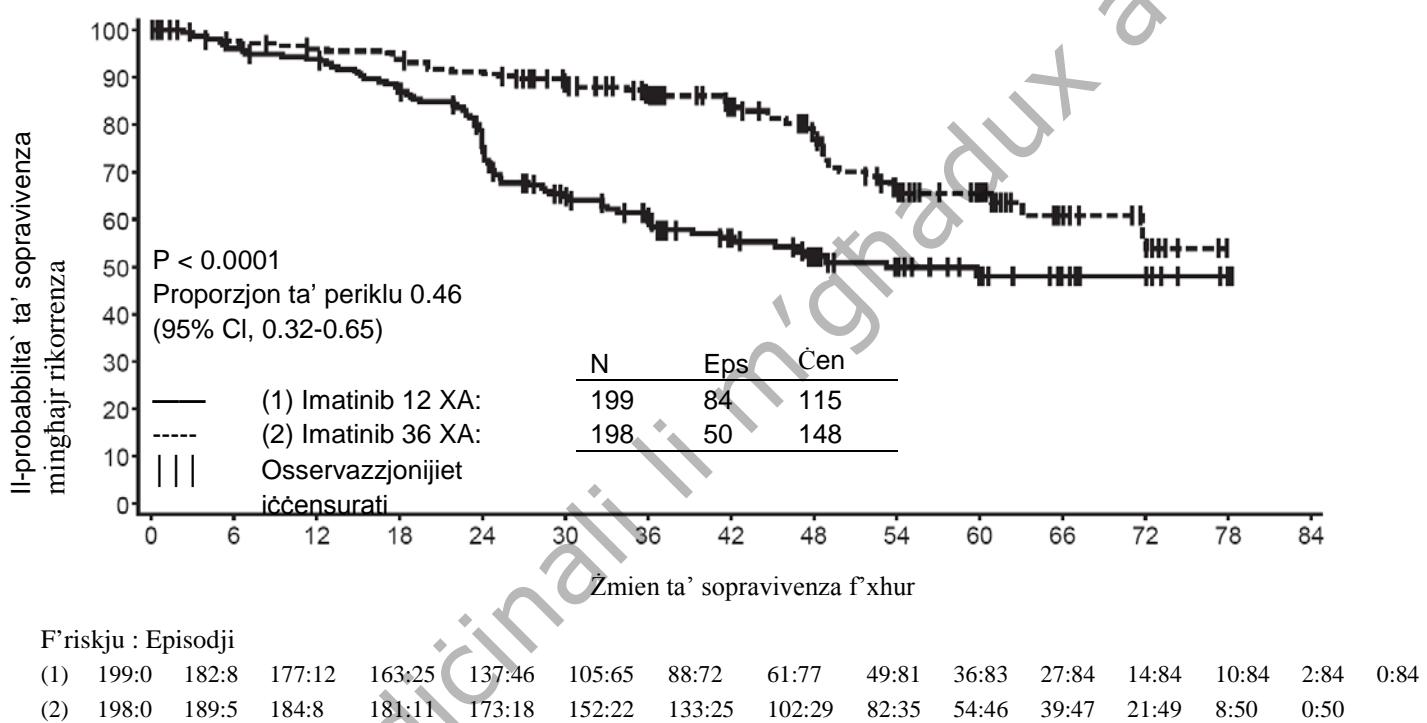
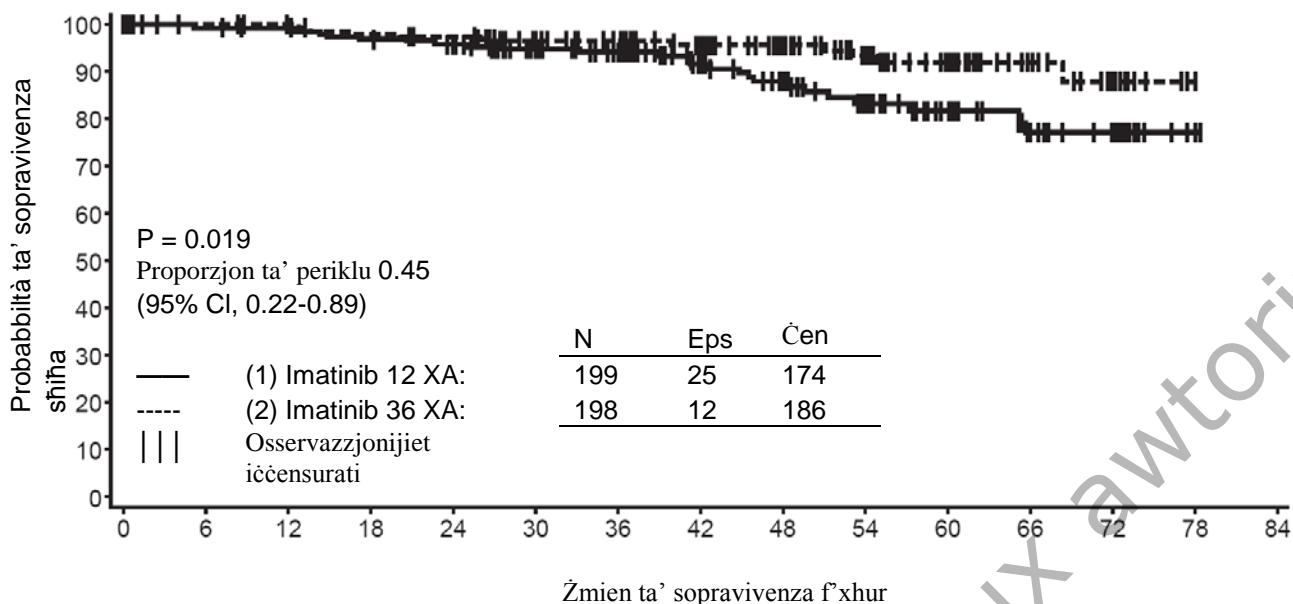


Figura 2 L-istimi Kaplan-Meier għas-sopravivenza shiha (popolazzjoni ITT)



F'riskju : Episodji

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

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

Studji klinici f'DFSP

Prova klinika wahda ta' Fażi II, open label, f'hafna centri (studju B2225) kien imwettaq b'12-il pazjent b'DFSP kurata b'imatinib 800 mg kuljum. L-etajiet tal-pazjenti kienu bejn 23 u 75 sena; DFSP kien metastatiku, reġa hareg fil-post wara li kien tneħħha b'operazzjoni, u kien meqjus li aħjar ma jerġax issir operazzjoni oħra ta' tneħħija fil-hin tad-dħul fl-istudju. L-evidenza primarja ta' l-effikaċċa kienet bażata fuq rati ta' rispons oggettivi. Mit-12-il pazjent reklutat, 9 wrew rispons, wieħed komplet u 8 parżjali. Wara, tlieta minn dawk li wrew rispons parżjali tneħħitilhom il-marda permezz ta'operazzjoni. It-terapija fi studju B2225 damet medja ta' 6.2 xhur, l-aktar li damet kienet 24.3 xhur. 6 pazjenti oħra b'DFSP kurati b'imatinib kienu rappurtati f'5 rapporti dwar każijiet, b'etajiet li jvarjaw minn 18-il xahar sa 49 sena. Il-pazjenti adulti rappurtati fil-publikazzjoni kienu kurati jew b'400 mg (4 każijiet) jew 800 mg (każ 1) imatinib kuljum. Humes (5) pazjenti wrew rispons, 3 komplet u 2 parżjali. Il-tul medjan tat-terapija tal-publikazzjoni kien ivarja bejn 4 ġimħat u aktar minn 20 xahar. It-translokazzjoni t17:22[(q22:q13)], jew il-prodott tal-ġene tiegħi, instab fil-pazjenti kollha li wrew rispons ghall-kura b'imatinib.

M'hemmx provi kkontrollati fost pazjenti pedjatriċi b'DFSP. Kienu rrappurtati 5 pazjenti b'DFSP u b'assocjazzjoni ma' riarrangamenti tal-ġene PDGFR fi 3 pubblikazzjonijiet. L-età ta' dawn il-pazjenti kienet minn trabi tat-tweliż sa 14-il sena u imatinib ingħata f'doža ta' 50 mg kuljum jew f'doži li jvarjaw minn 400 sa 520 mg/m² kuljum. Il-pazjenti kollha kelhom rispons parżjali u/jew shiħ.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetiċi ta' imatinib

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

Assorbiment

Il-biodisponibilità assoluta medja ghall-formulazzjoni f'ghamla ta' kapsula hija ta' 98%. Il-varjabilità minn pazjent ghall-iehor tal-livelli ta' 1-AUC ta' imatinib fil-plažma wara li tkun ingħatat doża mill-halq, kienet kbira. Meta ingħata fl-istess ħin ma' ikla li kien fiha ħafna xaham, ir-rata li biha imatinib gie assorbit tnaqqset b' ammont minimu (tnaqqis bi 11% fis-C_{max} u titwil tat-t_{max} b' 1.5 sīgħat), bi tnaqqis żgħir fl-AUC (7.4%) meta mqabbla ma' dawk ta' pazjenti sajmin. L-effett ta' operazzjonijiet gastro-intestinali li jkunu saru fl-imghoddi fuq l-assorbiment tal-mediċina ma' ġewx investigati.

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

Il-metabolu ewlieni fiċ-ċirkolazzjoni li jirriżulta mill-metabolizmu ta' imatinib fil-bniedem huwa d-derivat ta' N-demethylated piperazine, li *in vitro* għandu saħha daqs is-sustanza originali. L-AUC tal-plažma għal dan il-metabolu kienet biss 16% ta' 1-AUC għal imatinib.

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

Ir-riżultati *in vitro* wrew li CYP3A4 kienet l-enzima principali fil-bniedem tat-tip P450 li tikkatalizza l-biotrasformazzjoni ta' imatinib. Minn fost ghadd ta' medikazzjonijiet li jistgħu jingħataw fl-istess ħin (acetaminophen, aciclovir, allopurinol, amphotericin, cytarabine, erythromycin, fluconazole, hydroxyurea, norfloxacin, penicillin V), kienu biss erythromycin (IC₅₀ 50 μM) u fluconazole (IC₅₀ 118 μM) li inibixx il-metabolizmu ta' imatinib b'mod li seta' kellu xi relevanza klinika.

Ir-riżultati *in vitro* wrew li imatinib jinibixxi b'mod kompetittiv lis-sustanzi markaturi li fuqhom jaħdnu l-enzimi CYP2C9, CYP2D6 u CYP3A4/5. Il-valuri K_i fil-mikrosomi tal-fwied tal-bniedem kienu 27, 7.5 u 7.9 μmol/l, rispettivament. L-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plažma ta' imatinib fil-pazjenti jvarjaw minn 2-4 μmol/l, u għaldaqstant huwa possibbi li jinibixxi l-metabolizmu permezz ta' CYP2D6 u/ jew CYP3A4/5 ta' mediċini li jingħataw fl-istess ħin miegħu. Imatinib ma fixkilx il-biotrasformazzjoni ta' 5-fluorouracil, iżda inibixxa l-metabolizmu ta' paclitaxel billi inibixxa b'mod kompetittiv lill-CYP2C8 (K_i=34.7 μM). Dan il-valor ta' K_i huwa bill-wiśq oħġla mill-livelli ta' imatinib mistennija li jkunu fil-plažma 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 doža mill-halq ta' imatinib immarkat bil-¹⁴C, bejn wieħed u ieħor 81% tad-doža kienet irkuprata fi żmien 7 ijiem fl-ippurgar (68% tad-doža) u fl-awrina (13% tad-doža). 25% tad-doža ta' imatinib kienet eliminata fil-forma mhux mibdula (5% fl-awrina, 20% fl-ippurgar) u l-bqja kienu tneħħew bħala sustanzi li jirriżultaw mill-metabolizmu.

Farmakokinetici tal-plažma

Wara li l-mediċina ngħataw mill-halq lil numru ta' voluntiera li kienu f'saħħithom, it-t_½ kien ta' bejn wieħed u ieħor 18-il siegħa, u dan jissu ġerixxi li doža ta' darba kuljum hija xieraqa. L-AUC medja tizdied b'mod linjari ma' żieda fid-doža, u ż-żieda fl-AUC medja hija wkoll proporzjonal għad-doža f' dozi ta' bejn 25-1,000 mg ta' imatinib mill-halq. Ma kien hemm l-ebda bidla fil-farmakokinetici ta' imatinib meta ngħataw doži ripetuti, u kien hemm akkumulazzjoni ta' 1.5-2.5-il darba fl-istat fiss meta d-doža ingħataw darba kuljum.

Farmakokinetici f'pazjenti b'GIST

F'pazjenti b'GIST l-esponent f'livelli fissi, kien 1.5-il darba ogħla minn dak li ġie osservat f' pazjenti b' CML li kien fuq l-istess doža (400 mg kuljum). Skond analizi farmakokinetika preliminari tal-popolazzjoni f' pazjenti b'GIST, jidher li kien hemm tlett varjanti (albumina, WBC, u bilirubin) li kellhom relazzjoni mal-farmakokinetici ta' imatinib li kienet statistikament sinifikanti. Tnaqqis fil-livell ta' albumina rriżulta fi tnaqqis fil-clearance (CL/f); u livelli ogħla ta' WBC wasslu għal tnaqqis ta' CL/f. Madankollu, dawn l-assoċjazzjonijiet mhumiex qawwija bizzejjed biex ikun meħtieg tibdil fid-doža. F'dan il-grupp ta' pazjenti, jidher li metastasi fil-fwied setgħet twassal għal tnaqqis fil-funzjoni tal-fwied u allura għal tnaqqis fil-metabolizmu.

Farmakokinetici tal-popolazzjoni

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

Farmakokinetici fit-tfal

Bħal fl-adulti, imatinib kien assorbit malajr wara li nghata mill-ħalq lill-pazjenti pedjatriċi fi studju ta' faži I u ta' faži II. Doži ta' 260 u 340 mg/m²/jum kisbu l-istess esponent, 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' doža ta' 340 mg/m²/jum, instab li l-mediċina kienet akkumulat b' 1.7-il darba wara doži ripetuti ta' darba kuljum.

Skont ġabru ta' analizi farmakokinetika fost il-popolazzjoni ta' pazjenti pedjatriċi b'disturbi ematoloġici (CML, PH+ALL, jew disturbi ematoloġici oħrajn ittrattati b'imatinib), it-tnejħija ta' imatinib tiżid skont l-erja tas-superfiċċe tal-ġisem (BSA). Wara korrezzjoni tal-effett tal-BSA, demografiċi oħrajn bħall-età, il-piż u l-indiċi tal-massa tal-ġisem ma kellhomx effetti sinifikanti klinikament fuq il-espożizzjoni ta' imatinib. L-analizi kkonfermat li l-espożizzjoni jiet ta' imatinib f'pazjenti pedjatriċi mogħti ja 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) kien l-istess bhal dawk f'pazjenti adulti li nghataw 400 mg jew 600 mg imatinib darba kuljum.

Indeboliment fil-funzjoni ta' l-organi

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

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

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

Il-profil tas-sigurtà ta' imatinib, qabel l-użu kliniku, kien stmat fil-firien, fil-klieb, f'xadini u fil-fniek. Studji fuq l-effett tossiku minn doži ripetuti wrew xi tibdil ematoloġiku, hafif sa moderat, fil-firien, fil-klieb u fix-xadini, flimkien ma' xi effetti fuq il-mudullun fil-firien u fil-klieb.

Il-fwied jidher li kien organu li jintlaqat mill-mediċina fil-firien u fil-klieb. Kien hemm żiediet żgħar għal moderati fil-livelli tat-transaminases u kien hemm xi tnaqqis żgħir fil-livelli tal-kolesterol, tat-triglycerides, proteini totali, u ta' l-albumina fiż-żewġ speci. Ma kienx hemm tibdil isto-patologiku fil-fwied tal-far. Fi-klieb li kien kurati għal ġimħa tħalli kien hemm effett tossiku qawwi fuq il-fwied, b'żieda fil-livelli ta' l-enzimi tal-fwied, nekrozi taċ-ċelluli tal-fwied, nekrozi tat-tubu tal-bajl, u iperplażja tat-tubu tal-bajl.

F'xadini li kienu hadu l-kura għal ġimħatejn kien hemm effett tossiku fuq il-kliewi, b'mineralizzazzjoni fokali u twessiġħ tat-tubi ż-żgħar tal-kliewi u nefroži tubulari. Kien hemm żiediet fil-livelli tan-nitrogħenu ta' l-ureja fid-demm u tal-kreatinina f'hafna minn dawn l-annuali. Fil-firien, kien hemm iperplażja ta' l-epitelju transizzjonali fil-papilla renali u fil-bużżeeqa ta' l-awrina meta ntużaw doži ta' ≥ 6 mg/kg fl-istudju li sar fuq 13-il ġimħha, mingħajr ma kien hemm xi tibdil fil-parametri tas-serum jew ta' l-awrina. Kien hemm rata oħla ta' infezzjonijiet opportunističi meta imatinib ingħata fit-tul.

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

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

Fi studju fuq il-fertilità, f'firien ta' sess maskili li nghataw il-mediċina għal 70 jum qabel ma tgħammru, irriżulta li kien hemm tnaqqis fil-piż tat-testikoli u ta' l-epididimu u anke tnaqqis fil-perċentwal ta' sperma b'mobilità tajba, meta ntużat doża ta' 60 mg/kg, li hi bejn wieħed u ieħor ekwivalenti ghall-ogħla doża klinika possibbli ta' 800 mg/jum, jekk wieħed iqis l-erja tas-superfiċċe tal-ġisem. Dan ma rriżultax meta d-doži li ntużaw kienu ta' ≤ 20 mg/kg. Kien hemm ukoll xi tnaqqis żgħir sa moderat fil-produzzjoni ta' l-isperma, fil-kelb, b'doži mill-ħalq ta' ≥ 30 mg/kg. Meta firien tas-sess feminili nghataw il-kura minn 14-il jum qabel ma tgħammru sas-6 jum tat-tqala, ma kien hemm l-ebda effett fuq it-tgħammir jew fuq in-numru ta' firien li harġu tqal. B'doža ta' 60 mg/kg, il-firien tas-sess feminili kellhom numru sinifikanti ta' feti li ntilfu wara l-impjant tal-bajda u numru iżgħar ta' feti hajjin. Ma kienx hemm l-istess effett meta d-doži kienu ≤ 20 mg/kg.

Fi studju fuq l-effett li trattament mill-ħalq jista' jkollu fuq l-iżvilupp kemm qabel kif ukoll wara t-twelid fil-far, kien hemm tisfija hamra mill-vagina f'dak il-grupp li ha doża ta' 45 mg/kg/jum u dan ġara jew fl-14-il jum jew fl-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 ogħla. B'doža ta' l-istess livell, il-piżiżiet medji tal-wild F₁, kienu inqas mit-twelid sa ma kellhom jinqatlu, u n-numru ta' boton li laħqu l-kriterju tas-separazzjoni tal-prepużju kien ukoll kemm kemm inqas. Il-fertilità tal-grupp F₁ ma kienetx affettwata, filwaqt li n-numru ta' feti li naqsu mill-piż żidet u numru iżgħar ta' feti baqgħu hajjin b'doža ta' 45 mg/kg/jum. Il-livell li fis-ħaqqa kien ta' 15 mg/kg/jum (kwart ta' l-ogħla doża possibbli fil-bniedem, li hija 800 mg).

Imatinib kellel effett teratoġeniku fil-far, meta nghata fiż-żmien l-organogenesi f'doži ta' ≥ 100 mg/kg, li jiġu bejn wieħed u ieħor ekwivalenti ghall-ogħla doża klinika ta' 800 mg/jum, jekk wieħed jikkunsidra l-erja tas-superfiċċe tal-ġisem. L-effetti teratoġenici kienu jinkludu *exencephaly* jew *encephalocele*, u assenza/daqs iżgħar ta' l-ghadam tal-ġbin u assenza ta' l-ghadam parjetali. Dawn l-effetti ma dehrux b'doži ta' ≤ 30 mg/kg.

Ma kien identifikat l-ebda organu mmirat ġdid fl-istudju dwar l-effett tossiku fuq l-iżvilupp f'firien ta' età żgħira (jum 10 sa 70 wara t-twelid) meta mqabbel ma' organi mmirati magħrufa f'firien adulti. Fl-istudju dwar l-effett tossiku fil-minorenni, effetti fuq it-tkabbir, dewmien fil-ftuħ vaginali u s-separazzjoni tal-prepużju kienu osservati f'madwar 0.3 sa darbtejn l-esponenti pedjatriku medju fl-ogħla doża rrakkomandata ta' 340 mg/m². Barra minn hekk, mortalità kienet osservata f'annuali minorenni (madwar il-faži tal-ftim) f'madwar darbtejn l-esponenti pedjatriku medju fl-ogħla doża rrakkomandata ta' 340 mg/m².

Fi studju dwar l-effett kanċeroġenu fil-far li dam sentejn, meta imatinib ingħata b'15, 30 u 60 mg/kg/jum wassal għal tnaqqis statistikament sinifikanti fit-tul tal-hajja tal-firien maskili b'60 mg/kg/jum u fil-firien femminili b' \geq 30 mg/kg/jum. Eżami istopatologiku tad-dixxidenti wera kardjomipatija (iż-żewġ sessi), avvanz ta' nefropatija kronika (firien femminili) u papilloma tal-glandola tal-prepużju bħala il-kawża principali tal-mewt jew ghax kellhom jinqatlu. L-organi li ntlqat b'tibdil neoplastiku kienu l-kliewi, il-bużżeeqa ta' l-awrina, l-uretra, il-glandoli prepuzzjali u tal-klitoris, l-imsaren iż-żgħar, il-glandoli tal-paratajrojd, il-glandoli adrenali u l-istonku mingħajr glandoli.

Papilloma/karċinoma tal-glandola tal-prepużju/klitoris deħru mat-30 mg/kg/jum 'l-quddiem, li jiġi madwar 0.5 jew 0.3-il darba ta' l-esponiment ta' kuljum fil-bniedem (bażat fuq l-AUC) b'400 mg/jum jew 800 mg/jum, rispettivament, u 0.4-il darba l-esponiment fit-tfal (bażat fuq l-AUC) b'340 mg/m₂/jum. Il-livell fejn ma jkunx osservat effett (NOEL) kien 15 mg/kg/jum. L-adenoma/karċinoma tal-kliewi, il-bużżeeqa ta' l-awrina u papilloma ta' l-uretra, l-adenokarċinomi ta' l-imsaren, l-adenomi tal-glandoli paratajrojd, it-tumuri benini u malinni tal-mudullun tal-glandoli adrenali u tal-papillomi/karċinomi ta' l-istonku mingħajr il-glandoli deħru b'60 mg/kg/jum, li jiġu madwar 1.7-il darba jew darba 1 l-esponiment ta' kuljum fil-bniedem (bażat fuq l-AUC) b'400 mg/jum jew 800 mg/jum, rispettivament, u 1.2-il darba l-esponiment ta' kuljum fit-tfal (bażat fuq l-AUC) b'340 mg/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-far għall-bnedmin għadhom ma ġewx iċċarati.

Leżjonijiet mhux neoplaſtiċi li ma kienū identifikati fi studji ta' qabel l-užu kliniku kienu s-sistema kardjavaskolari, il-pankreas, l-organi endokrini u s-snien. L-aktar bidliet importanti kienu ipertrofija kardjaka u dilatazzjoni li wasslu għal sinjal ta' insuffiċjenza tal-qalb f'xi annimali.

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

6. TAGHRIF FARMAČEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula

Mannitol
Crosppovidone
Magnesium stearate
Silica colloidal, anhydrous

Qoxra tal-kapsula

Gelatin
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide, yellow (E172)
Iron oxide, red (E172)

Inka tal-kitba

Shellac
Iron oxide black (E172)
Propylene glycol

6.2 Inkompatibbiltajjet

Mhux applikabbi.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediciinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

PVC/PE/PVdC/PE/PVC//Al folji

OPA/Al/PVC//Al folji

Imatinib Teva B.V. 100 mg kapsuli iebsin

Pakketti li fihom 60 jew 120 kapsuli iebsin f' folji.

Pakketti ta' 20x1, 60x1, 120x1 or 180x1 kapsuli iebsin f' ‘perforated unit dose blisters’.

Imatinib Teva B.V. 400 mg kapsuli iebsin

Pakketti li fihom 30 jew 90 kapsuli iebsin f' folji.

Pakketti ta' 30x1 or 90x1 kapsuli iebsin f' ‘perforated unit dose blisters’.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitkolu l-liggiex lokali.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Netherlands

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

EU/1/17/1243/013-024 (100 mg)

EU/1/17/1243/033-040 (400 mg)

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUġ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŽU**
- C. KONDIZZJONIJIET OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD L-UŽU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĞ TAL-LOTT

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

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29, c.p. 305
CZ-74770 Opava - Komárov
Czech Republic

Merckle GmbH
Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm
Germany

TEVA UK Ltd
Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne, East Sussex,
BN22 9AG
United Kingdom

Teva Operations Poland Sp. z.o.o
ul. Mogilska 80, 31-546, Krakow
Poland

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13, 4042 Debrecen
Hungary

TEVA PHARMA S.L.U.
C/C, n. 4, Polígono Industrial Malpica, 50016 Zaragoza
Spain

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Netherlands

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Croatia

Il-fuljett tal-pakkett stampat tal-prodott medicinali għandu jiddikjara l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbi għall-hruġ tal-lott konċernat.

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

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

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

- **Rapporti perjodiċi ta' aġġornament tas-sigurtà**

Fiż-żmien tal-ghoti tal-awtorizzazzjoni, is-sottomezzjipni ta' rapporti perjodiċi ta' aġġornament mhix meħtieġa għal dan il-prodott medicinali. Madankollu, id-detentur tal-awtorizzazzjoni fis-suq għandu jissottometti rapporti perjodiċi ta' aġġornament tas-sigura' għal dan il-prodott medicinali jekk il-prodott jiġi inkluż fil-lista ta' dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) previsti taħt l-Artikolu 107c (7) tad-Direttiva 2001/83/EC u pubblikata fuq il-web-portal tal-medicini tal-Ewropa.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD L-UŽU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI

- **Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi mehtiega ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbûl ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbûl tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzat

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

Imatinib Teva B.V. 100 mg pilloli miksijsa b'rita
Imatinib

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

Kull pillola miksijsa b'rita fiha 100 mg imatinib (as mesilate).

3. LISTA TA' EĆCIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĆEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksijsa b'rita.

20x1 pilloli miksijin b'rita
60 pilloli miksijin b'rita
60x1 pilloli miksijin b'rita
120 pilloli miksijin b'rita
120x1 pilloli miksijin b'rita
180x1 pilloli miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhix u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Netherlands

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

EU/1/17/1243/001 20x1 pilloli mikstur b'rita
EU/1/17/1243/002 60 pilloli mikstur b'rita
EU/1/17/1243/003 60x1 pilloli mikstur b'rita
EU/1/17/1243/004 120 pilloli mikstur b'rita
EU/1/17/1243/005 120x1 pilloli mikstur b'rita
EU/1/17/1243/006 180x1 pilloli mikstur b'rita
EU/1/17/1243/007 20x1 pilloli mikstur b'rita
EU/1/17/1243/008 60 pilloli mikstur b'rita
EU/1/17/1243/009 60x1 pilloli mikstur b'rita
EU/1/17/1243/010 120 pilloli mikstur b'rita
EU/1/17/1243/011 120x1 pilloli mikstur b'rita
EU/1/17/1243/012 180x1 pilloli mikstur b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĜENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

imatinib teva b.v. 100 mg pilloli mikstur b'rita

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

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

FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Imatinib Teva B.V. 100 mg pilloli mikstijn b'rita
Imatinib

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

Teva B.V.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

Imatinib Teva B.V. 400 mg pilloli miksija b'rita
Imatinib

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

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

3. LISTA TA' EĆCIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĆEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita.

30 pillola miksija b'rita
30x1 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita
90x1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Užu orali.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-užu.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Netherlands

12. NUMRU(I) TA L-AWTORIZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQ

EU/1/17/1243/025 30 pillola miksijsa b'rita
EU/1/17/1243/026 30x1 pillola miksijsa b'rita
EU/1/17/1243/027 90 pillola miksijsa b'rita
EU/1/17/1243/028 90x1 pillola miksijsa b'rita
EU/1/17/1243/029 30 pillola miksijsa b'rita
EU/1/17/1243/030 30x1 pillola miksijsa b'rita
EU/1/17/1243/031 90 pillola miksijsa b'rita
EU/1/17/1243/032 90x1 pillola miksijsa b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

imatinib teva b.v. 400 mg pilloli miksijsa b'rita

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

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

FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Imatinib Teva B.V. 400 mg pilloli miksija b'rita
imatinib

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

Teva B.V.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

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

Imatinib Teva B.V. 100 mg kapsuli iebsin
Imatinib

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

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

3. LISTA TA' EĊċIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kapsula, iebsa

20x1 kapsuli iebsin
60 kapsuli iebsin
60x1 kapsuli iebsin
120 kapsuli iebsin
120x1 kapsuli iebsin
180x1 kapsuli iebsin

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Netherlands

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

EU/1/17/1243/013 20x1 kapsuli iebsin

EU/1/17/1243/014 60 kapsuli iebsin

EU/1/17/1243/015 60x1 kapsuli iebsin

EU/1/17/1243/016 120 kapsuli iebsin

EU/1/17/1243/017 120x1 kapsuli iebsin

EU/1/17/1243/018 180x1 kapsuli iebsin

EU/1/17/1243/019 20x1 kapsuli iebsin

EU/1/17/1243/020 60 kapsuli iebsin

EU/1/17/1243/021 60x1 kapsuli iebsin

EU/1/17/1243/022 120 kapsuli iebsin

EU/1/17/1243/023 120x1 kapsuli iebsin

EU/1/17/1243/024 180x1 kapsuli iebsin

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĜENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

imatinib teva b.v. 100 mg kapsuli iebsin

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

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

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:

SN:

NN:

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

FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Imatinib Teva B.V. 100 mg kapsuli iebsin
Imatinib

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

Teva B.V.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

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

Imatinib Teva B.V. 400 mg kapsuli iebsin
Imatinib

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

Kull kapsula iebsa fiha 400 mg imatinib (bhal mesilate).

3. LISTA TA' EĆCIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĆEWTIKA U KONTENUT**

Kapsula iebsa

30 kapsuli iebsin
30x1 kapsuli iebsin
90 kapsuli iebsin
90x1 kapsuli iebsin

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Netherlands

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

EU/1/17/1243/033 30 kapsuli iebsin
EU/1/17/1243/034 30x1 kapsuli iebsin
EU/1/17/1243/035 90 kapsuli iebsin
EU/1/17/1243/036 90x1 kapsuli iebsin
EU/1/17/1243/037 30 kapsuli iebsin
EU/1/17/1243/038 30x1 kapsuli iebsin
EU/1/17/1243/039 90 kapsuli iebsin
EU/1/17/1243/040 90x1 kapsuli iebsin

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĜENERALI TA' KIF JINGHATA

15.STRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

imatinib teva b.v. 400 mg kapsuli iebsin

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

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

FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Imatinib Teva B.V. 400 mg kapsuli iebsin

Imatinib

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

Teva B.V.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Imatinib Teva B.V. 100 mg pilloli miksija b' rita
Imatinib

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Imatinib Teva B.V. u għalxiex jintuża

Imatinib Teva B.V. huwa mediċina li fih is-sustanza attiva imatinib. Din il-mediċina taħdem billi tinibixxi t-tkattir ta' ċelloli anormali fil-mard elenkti hawn taħt. Dawn jinkludu certu tipi ta' kanċer.

Imatinib Teva B.V. huwa kura ghall-:

- **Lewkimja majelojd kronika (*chronic myeloid leukaemia (CML)*).**

Il-lewkemja hija kanċer taċ-ċelloli bojod tad-demm. Dawn iċ-ċelloli bojod issoltu jgħinu lill-ġisem biex jiġigieled l-infezzjonijiet. Lewkimja majelojd kronika hija forma ta' lewkimja fejn iċ-ċelloli bojod (li jisseqjh majelojd), jibdew jitkattru mingħajr kontroll.

F'pazjenti adulti, Imatinib Teva B.V. huwa maħsub għall-użu fil-faži l-aktar avvanzata tal-marda (*blast crisis*). Fit-tfal u adolexxenti, Imatinib Teva B.V. jista' jintuża fil-fažiżiet differenti tal-marda (kronika, faži accelerata u *blast crisis*).

Imatinib Teva huwa kura ghall-adulti u tfal ghall-:

Lewkimja limfoblastika akuta posittiva għall-kromosoma ta' Filadelfja (Ph-posittiva ALL). Il-lewkimja hija kanċer taċ-ċelluli bojod tad-demm. Dawn iċ-ċelloli bojod issoltu jgħinu lill-ġisem biex jiġigieled l-infezzjonijiet. Lewkimja limfoblastika akuta hija forma ta' lewkimja li fiha certi ċelluli bojod anormali (li jisseqjh limfoblasts) jibdew jitkattru mingħajr kontroll. Imatinib Teva B.V. jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli.

Imatinib Teva B.V. huwa wkoll kura f'adulti ghall-:

- **Mard majelodisplastiku/majeloproliferattiv (MDS/MPD).** Dawn huma grupp ta' mard tad-demm li bihom iċ-ċelluli tad-demm jibdew jitkattru mingħajr kontroll. Teva B.V. jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli f'xi sittotipi ta' dawn il-mard.

- **Sindrome iperezinofilika (HES) u/jew Lewkimja eżinofilika kronika (CEL).** Dawn huma mard tad-demm li bihom ftit miċ-ċelluli bojod tad-demm (li jissejħu eżinofils) jibdew jitkatru mingħajr kontroll. Teva B.V. jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli f'xi sottotipi ta' dawn il-mard.
- **Tumur fl-istroma gastro-intestinali (GIST).** GIST huwa kanċer ta' l-istonku u ta' l-imsaren. Dan jiġi minn tkattir bla kontroll taċ-ċelluliji tat-tessuti li jagħtu support lil dawn l-organi.
- **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** DFSP huwa kanċer tat-tessut ta' taħt il-ġilda li fih xi ċelluli jibdew jitkatru mingħajr kontroll. Imatinib Teva B.V jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli.

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

Jekk ghadek xi mistoqsijiet dwar kif jaħdem Imatinib Teva B.V jew għala din il-mediċina ġiet ordnata lilek, staqsi lit-tabib tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Imatinib Teva B.V.

Imatinib Teva B.V. jista' jiġi ornat lilek biss minn tabib li għandu esperjenza fil-mediċina għall-kura ta' tipi ta' kanċer tad-demm jew tumuri solidi.

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

Tieħux Imatinib Teva B.V.

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

Jekk dan japplika għalik, **ghid lit-tabib tiegħek mingħajr ma tieħu Imatinib Teva B.V.**

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Imatinib Teva B.V.:

- jekk tbati jew kont xi darba tbat minn problemi fil-fwied, fil-kliewi jew fil-qalb.
- jekk qed tieħu l-mediċina b'levothyroxine minħabba li tneħħietlek it-tajroj.
- jekk qatt kellek jew jekk issa jista' jkun li għandek l-infezzjoni tal-epatite B. Dan minħabba li Teva B.V. jista' jwassal sabiex epatite B jerġa' jiġi attiv, u fxi każżejjiet dan jista' jkun fatali. Il-pazjenti ser jiġu cċekjati bir-reqqa mit-tabib tagħhom għal sinjalji ta' din l-infezzjoni qabel ma tibda l-kura.

Jekk xi punti minn dawn jgħoddu għalik, **ghid lit-tabib qabel tieħu Imatinib Teva B.V.**

Waqt il-kura bi Imatinib Teva B.V, ghid lit-tabib tiegħek minnufi jekk iż-żid malajr hafna fil-piż. Teva B.V. jista' jikkawża ż-żamma ta' fluwidi fil-ġisem tiegħek (żamma severa ta' fluwidi).

Waqt li tkun qed tieħu Imatinib Teva B.V, it-tabib se jiċċekkja b'mod regolari sabiex jara jekk il-mediċina tkunx qed taħdem. Ser jittihdlek ukoll testijiet tad-demm u jiżnuk b'mod regolari.

Tfal u adolexxenti

Imatinib Teva B.V. huwa wkoll kura għal tfal b'CML. M'hemmx esperjenza fi tfal taħt is-sentejn li jsorfu b'CML. Hemm esperjenza limitata fi tfal li jsorfu minn Ph-positiva ALL u esperjenza limitata ħafna fi tfal b'MDS/MPD, GIST u HES/CEL.

Xi tfal u żgħażaq mogħtija Imatinib Teva B.V. 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 oħra u Imatinib Teva B.V.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, ħad-dan u l-ahħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta (bħal paracetamol) u inkluzi mediċini derivati minn ħxejjex (bħal St John's Wort). Xi

mediċini jistgħu jtellfu l-effett ta' Imatinib Teva B.V. meta jittieħdu flimkien. Jistgħu iżidu jew inaqqsu l-effett ta' Imatinib Teva B.V. u jwasslu jew għal żieda fl-effetti sekondarji jew jagħmlu Imatinib Teva B.V. inqas effettiv. Imatinib Teva B.V. jista' jagħmel l-istess lill-mediċini oħra.

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

Tqala, treddigh u fertilità

- Jekk inti tqila jew qed tredda', tahseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.
 - Teva B.V. mhuwiex irrakkomandat għal waqt it-tqala sakemm ma jkunx hemm bżonn ċar minhabba li jista' jagħmel hsara lit-tarbija tiegħek. It-tabib tiegħek ser jiddiskuti r-riskji possibbli bl-użu ta' Teva B.V. waqt it-tqala.
 - Nisa li jistgħidu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir sabiex jużaw mizuri ta' kontraċċejjoni effettivi meta jkunu qed jirċievu l-kura.
 - M'ghandekx tredda' meta tkun qed tieħu Teva B.V..
 - Pazjenti mhassba dwar il-fertilità meta qed jingħataw kura bi Teva B.V. għandhom jikkonsultaw mat-tabib tagħhom.

Sewqan u thaddim ta' magni

Int jista' jhossok sturdut/a jew imħeddel/imħeddlha jew ikollok vista mċajpra waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina . Jekk jiġri dan,, issuqx jew tuża xi ghodod jew magni sakemm thossock ahjar mill-ġdid.

3. Kif għandek tieħu Imatinib Teva B.V.

It-tabib tiegħek ippreskrivielek Imatinib Teva B.V. minħabba li int issofri minn kundizzjoni serja. Imatinib Teva B.V. jiġi jidher minn il-kundizzjoni.

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

Tiqafx milli tiehu Imatinib Teva B.V. sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx biex tagħmel hekk. Jekk int ma lit-tabib tiegħek minnufih.

Kemm għandek tieħu Imatinib Teva B.V.

Užu fl-adulti

It-tabib għandu jgħidlek eż-żarr in-numru ta' pilloli ta' Imatinib Teva B.V. li għandek tieħu.

- **Jekk qed tiġi ikkurat għal CML:**
Id-doża tal-bidu tas-soltuhi 600mg li ttieħed bhala 6 pilloli **darba** kuljum.

It-tabib tiegħek jista' jordnalek doża oħla jew aktar baxxa jiddependi fuq kif inti tirrispondi għall-kura. Jekk id-doża tiegħek ta' kuljum hija 800 mg (8 pilloli), għandek tieħu 4 pilloli filghodu u 4 pilloli filghaxija.

- **Jekk qed tirċievi kura għal GIST:**
Id-doża tal-bidu hija ta' 400 mg, li għandha tittieħed bhala pillola wahda **darba** kuljum.

Għal CML u GIST, it-tabib jiġi jiddekk id-żebbu kif tħalli kien id-dozha skond kif tirrispondi għall-kura. Jekk id-dożha ta' kuljum hija 800 mg. (2 pilloli), għandek tieħu pillola waħda filgħodu u pillola oħra filgħaxxija.

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

- **Jekk qed tirčievi kura għal HES/CEL:**
Id-doža tal-bidu hija ta' 100 mg, li għandha tittieħed bħala pilloli **darba** kuljum. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jżid id-doža għal 400 mg, li għandha tittieħed bħala 4 pilloli **darba** kuljum, skond kif ikun ir-rispons tiegħek ghall-kura.
- **Jekk qed tirčievi kura għal DFSP:**
Id-doža hija 800 mg kuljum (8 pilloli), li għandha tittieħed bħala 4 pilloli filgħodu u 4 pilloli filgħaxija.

Użu fit-tfal u fl-adoloxxenti

It-tabib għandu jgħidlek in-numru ta' pilloli ta' Imatinib Teva B.V. li għandek tagħti lit-tifel jew tifla tiegħek. L-ammont ta' Imatinib Teva B.V. jiddeppendi mill-kundizzjoni tat-tifel jew tifla, mill-piż u t-tul ta' ġismu/ġisimha.

Id-doža totali kuljum fit-tfal ma tistax taqbeż it-800 mg fil-kaz ta' CML. Il-kura tista' tingħata lit-tifel jew tifla tiegħek f'darba kuljum jew inkella tinqasam f'darbejn (nofs filgħodu u nofs filgħaxja).

Meta u kif għandek tieħu Imatinib Teva B.V.

- **Hu Imatinib Teva B.V. ma' l-ikel.** Dan jgħinek tipprotegi ruħek minn problemi fl-istonku meta tieħu Imatinib Teva B.V..
- **Ibla' l-pilloli shah b'tazza ilma kbira.**
Il-pillola tista' tinqasam f' doži ugwali.

Jekk ma tkunx tista' tibla' l-pilloli, inti tista' iddewwibhom f' tazza bl-ilma bla gass jew ilma minerali jew mal-meraq tat-tuffieħ:

- Uża madwar 50 ml għal kull pillola ta' 100 mg.
- Hawwad b' kuċċarina sakemm il-pilloli huma kompletament mahlulin.
- La darba l-pillola tkun ddewwbet, ixrob il-kontenut tat-tazza kollha mill-ewwel. Traċċi tal-pilloli mahlula jistgħu jithallew fit-tazza.

Kemm iddum tieħu Imatinib Teva B.V.

Ibqa' lu Imatinib Teva B.V. kuljum sakemm jgħidlek it-tabib biex tieqaf.

Jekk tieħu Imatinib Teva B.V. aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tieħu Imatinib Teva B.V.

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

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

4. Effetti sekondarji possibbi

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

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

Effetti sekondarji komuni ħafna (jista' jaffetwa iktar minn pazjent wieħed minn kull 10) **jew komuni** (jista' jaffetwa sa pazjent wieħed minn kull 10):

- Żieda tal-piż f'daqqa. Il-kura b' Imatinib Teva B.V. tista' tikkawża lill-ġismek iżomm l-ilma (żamma sevva ta' fluwidi).
- Sinjali ta' infelazzjoni bħal deni, tkexkix ta' bard qawwi, uġiġ fil-grizmejn jew ulċeri fil-halq. Imatinib Teva B.V. jista' jnaqqaslek in-numru ta' ċelluli tad-demm bojod għalhekk int jista' jaqbdek infelazzjonijiet iktar faċilment.
- Jekk ikollok fsada mhux mistennija jew titbenġel (mingħajr ma tkun weġġajt lilek innifsek qabel).

Effetti sekondarji mhux komuni (jista' jaffetwa sa pazjent wieħed minn kull 100) **jew rari** (jista' jaffetwa sa pazjent wieħed minn kull 1,000):

- Uġiġ f'sidrek, qalb thabbat b'mod mhux regolari (sinjali ta' disturbi fil-qalb).
- Sogħla, diffikultà fit-teħid tan-nifs jew tweġġa biex tieħu n-nifs (sinjali ta' disturbi fil-pulmuni).
- Thoss rasek ħafifa, sturdut jew tintilef minn sensik (sinjali ta' pressjoni tad-demm baxxa).
- Thossox ma tiflaħx (nawsja), b'nuqqas ta' aptit, l-awrina tkun skura, il-ġilda jew ghajnejk jisfaru (sinjal ta' disturbi fil-fwied).
- Raxx, ġilda hamra bin-nuffati fuq ix-xofftejn, ghajnejn, il-ġilda jew il-halq, ġilda titqaxxar, deni, dbabar ħomor jew vjola mgħollija fil-ġilda, hakk, sensazzjoni ta' hruq, joħorġu l-ponot (sinjali ta' disturbi fil-ġilda).
- Uġiġ qawwi fl-addome, demm fir-rimettar, fl-ippurgar jew fl-awrina, l-ippurgar ikun iswed (sinjali ta' disturbi gastrointestinali).
- Tnaqqis sever f'kemm tagħmel awrina, ihossok bil-ghatx (sinjal ta' disturbi fil-kliewi).
- Thossox ma tiflaħx (nawsja) bid-dijarea u bir-rimettar, uġiġ fl-addome jew deni (sinjali ta' disturbi fl-imsaren).
- Uġiġ ta' ras qawwi, dghufija jew paralizi tar-riglejn u d-dirghajn jew il-wiċċ, tbat biex titkellem, telf mis-sensi f'salt wieħed (sinjali ta' disturbi tas-sistema nervuża bħall-fsada jew nefha fl-ghadlam tar-ras/fil-mohħ).
- Ĝilda pallida, thoss l-għeja u qtugħi ta' nifs u jkollok awrina skura (sinjali ta' livelli baxxi ta' ċelluli ħomor tad-demm).
- Uġiġ f'għajnejk, jew il-vista tiegħek tmur lura, fsada fl-ġħajnejn.
- Uġiġ f'genbek jew tbat biex timxi.
- Swaba ta' saqajk u ta' jdejk immen nim jew keshin (sinjali tas-sindrome ta' Raynaud).
- Infjammazzjoni f'daqqa tal-ġilda u ħmura (sinjali ta' infelazzjoni fil-ġilda msejħha ċellulite).
- Tbatija biex tisma'.
- Dgħiġufija fil-muskoli u spażmi b'ritmu tal-qalb anormali (sinjali ta' bidla fl-ammont ta' potassium fid-demm tiegħek).
- Tbengħil.
- Uġiġ fl-istonku u jhossok ma tiflaħx (nawsja).
- Spażmi fil-muskoli bid-den, awrina hamra fil-kannella, uġiġ jew dgħufija fil-muskoli tiegħek (sinjali ta' disturb fil-muskoli).
- Ugiġ pelviku xi kultant flimkien ma' nawżea u rimettar bi fsada vaġinali mhux mistennija, sensazzjoni ta' sturdament jew haġġi minħabba tnaqqis fil-pressjoni tad-demm (sinjali ta' disturb fl-ovarji jew fil-ġuf tiegħek).
- Nawsja, qtugħi ta' nifs, taħbi tal-qalb irregolari, awrina mċajpra, għeja u/jew skumdità fil-ġġogi b'rabbta ma' riżultati tal-laboratorju mhux normali (eż. livelli għoljin ta' potassju, aċċidu uriku u kalċju fid-demm u livelli baxxi ta' fosfru).

Mhux magħruf (frekwenza ma tistax tīgħi stmati mid-data disponibbli):

- Il-kombinazzjoni ta' raxx qawwi u mifrux, li thossox ma tiflaħx, deni, livell għoli ta' certi ċelloli bojod tad-demm jew ġilda jew għajnejn sofor (sinjali ta' suffejra) ma' qtugħi ta' nifs, uġiġ fis-sider / skonfort, tnaqqis sever tal-awrina u thossox bil-ghatx eċċ (sinjali marbuta mal-kura tar-reazzjoni allerġika).
- Insuffiċjenza kronika tal-kliewi.

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

Effetti sekondarji oħra jistgħu jinkludu:

Effetti sekondarji komuni ħafna (jista' jaffetwa iktar minn pazjent wieħed minn kull 10):

- Uġiġ ta' ras jew iħossok ghajjen/a.
- Tqalligh (newsja), iħossok ma tiflaħx (rimettar), dijarrea jew indigistjoni.
- Raxx.
- Bugħawwieġ, uġiġ fil-muskoli, fil-ġogi jew fl-ġħadam, waqt li qed tieħu t-trattament b'imatinib jew wara li tkun waqaft tieħu imatinib
- Nefha fl-ġħajnejn jew fl-ġhekiesi.
- Żieda fil-piż.

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

Effetti sekondarji komuni (jista' jaffetwa sa pazjent wieħed minn kull 10):

- Anoressija, nuqqas fil-piż jew tibdil fis-sens tat-togħma.
- Thossok sturdut jew mingħajr saħħa.
- Diffikultà biex torqod (insomnja).
- Żieda fid-dmugħ bil-ħakk, hmura u nefha (konguntivite), ghajnejn idemmghu jew viżjoni mċajpra.
- Tinfarag.
- Uġiġ jew nefha fl-addome, gass fl-istonku ħruq ta' stonku jew stitikezza.
- Hakk.
- Jihfieflek jew jaqalek xaghrek b'mod mhux tas-soltu.
- Tnemnim tal-idejn jew is-saqajn.
- Ulċeri fil-ħalq.
- Uġiġ u nefha fil-ġogi.
- Halq xott, ġilda xotta jew l-ghajn tinhass xotta.
- Żieda jew tnaqqis fis-sensittività tal-ġilda.
- Fwawar tas-shana, dehxiet jew hrugħ ta' gharaq matul il-lejl.

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

Mħux magħruf (il-frekwenza ma tistax tiġi stmati mid-dejta disponibbi):

- Hmura u/jew nefha tal-pala tal-idejn u tal-qiegħ tas-saqajn li magħhom jista' jkollok sensazzjoni ta' tingiż u uġiġ ta' hrugħ.
- Dewmien fir-rata li biha tfal u żgħażaq jikbru.
- Rikorrenza (riattivazzjoni) tal-infezzjoni tal-epatite B meta kellek l-epatite B fil-passat (infezzjoni fil-fwied).

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif tahżen Imatinib Teva B.V.

Żomm din il-mediċina fejn ma tidħirx u ma tintlaħhaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna li tidher bhala JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina m'għandek hazna specjal.

M'għandek tuża pakkett li jkun bil-hsara jew juri sinjali ta' tbagħbis.

M'għandek tħalli xi mediċini permezz ta' dranaġġ jew skart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tħalli xi mediċini li m'għadx għandek tuża. Dawn il-miżuri jgħinu jipproteġu l-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fish Imatinib Teva B.V.

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

Kif jidher Imatinib Teva B.V. u l-kontentut tal-pakkett

Pilloli miksijsa b'rita Imatinib Teva B.V. tal-100 mg huma pilloli tondi sofor skuri ħafna jagħtu fil-kannella-orang jo. Dawn għandhom "IT" fuq naħa waħda u b"“1” u rig mnejn taqsam fuq l-ohra. Il-pilloli

Il-pilloli huma madwar dijametru ta' 9 mm.

Imatinib Teva B.V. 100 mg pilloli miksijsa b'rita huma disponibbli f'pakketti ta' 60 jew 120 pillola miksijsa b'rita f'folji.

Imatinib Teva B.V. Pilloli miksijsa b'rita ta' 100 mg huma disponibbli f'pakketti ta' daqs ta' 20x1, 60x1, 120x1 jew 180x1 pilloli miksijsa b'rita f'folji ta' doža waħda perforati.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Netherlands

Manifattur
Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Hungary

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG
United Kingdom

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29, c.p. 305, 74770
Opava-Komarov
Czech Republic

TEVA PHARMA, S.L.U.
C/C, n. 4, Polígono Industrial Malpica
50016 Zaragoza
Spain

Merckle GmbH
Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm

Germany

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80, 31-546 Krakow
Poland

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5,
2031GA Haarlem
Netherlands

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Croatia

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġibok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq.

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасиотикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 0203

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG,
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 0070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland
ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 02 89 17 98 1

Kύπρος
Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija
UAB “Sicor Biotech” filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika
TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 26 79 11

Suomi/Finland
ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom
Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Imatinib Teva B.V. 400 mg pilloli miksija b' rita Imatinib

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

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

F'dan il-fuljett

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

4. X'inhu Imatinib Teva B.V. u għalxiex jintuża

Imatinib Teva B.V. huwa mediċina li fih is-sustanza attiva imatinib. Din il-mediċina taħdem billi tinibixxi t-tkattir ta' ċelloli anormali fil-mard elenkti hawn taħt. Dawn jinkludu certu tipi ta' kanċer.

Imatinib Teva B.V. huwa kura ghall-:

- **Lewkimja majelojd kronika (*chronic myeloid leukaemia (CML)*).** Il-lewkemja hija kanċer taċ-ċelloli bojod tad-demm. Dawn iċ-ċelloli bojod issoltu jgħinu lill-ġisem biex jiġigieled l-infezzjonijiet. Lewkimja majelojd kronika hija forma ta' lewkimja fejn iċ-ċelloli bojod (li jissejhū majelojd), jibdew jitkattru mingħajr kontroll.

F'pazjenti adulti, Imatinib Teva B.V. huwa maħsub għall-użu fil-faži l-aktar avvanzata tal-marda (*blast crisis*). Fit-tfal u adolexxenti, Imatinib Teva B.V. jista' jintuża fil-fažiżiet differenti tal-marda (kronika, faži accelerata u *blast crisis*).

Imatinib Teva B.V. huwa kura ghall-adulti u tfal ghall-:

Lewkimja limfoblastika akuta posittiva għall-kromosoma ta' Filadelfja (Ph-posittiva ALL). Il-lewkimja hija kanċer taċ-ċelluli bojod tad-demm. Dawn iċ-ċelloli bojod issoltu jgħinu lill-ġisem biex jiġigieled l-infezzjonijiet. Lewkimja limfoblastika akuta hija forma ta' lewkimja li fiha certi ċelluli bojod anormali (li jissejhū limfoblasts) jibdew jitkattru mingħajr kontroll. Imatinib Teva B.V. jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli.

Imatinib Teva B.V. huwa wkoll kura f'adulti ghall-:

- **Mard majelodisplastiku/majeloproliferattiv (MDS/MPD).** Dawn huma grupp ta' mard tad-demm li bihom iċ-ċelluli tad-demm jibdew jitkattru mingħajr kontroll. Teva B.V. jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli f'xi sittotipi ta' dawn il-mard.

- **Sindrome iperezinofilika (HES) u/jew Lewkimja eżinofilika kronika (CEL).** Dawn huma mard tad-demm li bihom ftit miċ-ċelluli bojod tad-demm (li jissejħu eżinofils) jibdew jitkatru mingħajr kontroll. Teva B.V. jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli f'xi sottotipi ta' dawn il-mard.
- **Tumur fl-istroma gastro-intestinali (GIST).** GIST huwa kanċer ta' l-istonku u ta' l-imsaren. Dan jiġi minn tkattir bla kontroll taċ-ċelluliji tat-tessuti li jagħtu support lil dawn l-organi.
- **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** DFSP huwa kanċer tat-tessut ta' taħt il-ġilda li fih xi ċelluli jibdew jitkatru mingħajr kontroll. Imatinib Teva B.V jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli.

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

Jekk ghadek xi mistoqsijiet dwar kif jaħdem Imatinib Teva B.V jew għala din il-mediċina ġiet ordnata lilek, staqsi lit-tabib tiegħek.

5. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Imatinib Teva B.V.

Imatinib Teva B.V. jista' jiġi ornat lilek biss minn tabib li għandu esperjenza fil-mediċina għall-kura ta' tipi ta' kanċer tad-demm jew tumuri solidi.

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

Tieħux Imatinib Teva B.V.

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

Jekk dan japplika għalik, **ghid lit-tabib tiegħek mingħajr ma tieħu Imatinib Teva B.V.**

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Imatinib Teva B.V.:

- jekk tbati jew kont xi darba tbat minn problemi fil-fwied, fil-kliewi jew fil-qalb.
- jekk qed tieħu l-mediċina b'levothyroxine minħabba li tneħħietlek it-tajroj.
- jekk qatt kellek jew jekk issa jista' jkun li għandek l-infezzjoni tal-epatite B. Dan minħabba li Teva B.V. jista' jwassal sabiex epatite B jerġa' jiġi attiv, u fxi każżejjiet dan jista' jkun fatali. Il-pazjenti ser jiġu cċekjati bir-reqqa mit-tabib tagħhom għal sinjalji ta' din l-infezzjoni qabel ma tibda l-kura.

Jekk xi punti minn dawn jgħoddu għalik, **ghid lit-tabib qabel tieħu Imatinib Teva B.V.**

Waqt il-kura bi Imatinib Teva B.V, ghid lit-tabib tiegħek minnufi jekk iż-żid malajr hafna fil-piż. Teva B.V. jista' jikkawża ż-żamma ta' fluwidi fil-ġisem tiegħek (żamma severa ta' fluwidi).

Waqt li tkun qed tieħu Imatinib Teva B.V, it-tabib se jiċċekkja b'mod regolari sabiex jara jekk il-mediċina tkunx qed taħdem. Ser jittihdlek ukoll testijiet tad-demm u jiżnuk b'mod regolari.

Tfal u adolexxenti

Imatinib Teva B.V. huwa wkoll kura għal tfal b'CML. M'hemmx esperjenza fi tfal taħt is-sentejn li jsorfu b'CML. Hemm esperjenza limitata fi tfal li jsorfu minn Ph-positiva ALL u esperjenza limitata ħafna fi tfal b'MDS/MPD, GIST u HES/CEL.

Xi tfal u żgħażagh mogħtija Imatinib Teva B.V. 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 oħra u Imatinib Teva B.V.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, ħad-dan u l-ahħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta (bħal paracetamol) u inkluzi mediċini derivati minn ħxejjex (bħal St John's Wort). Xi

medicini jistgħu jtellfu l-effett ta' Imatinib Teva B.V. meta jittieħdu flimkien. Jistgħu iżidu jew inaqqsu l-effett ta' Imatinib Teva B.V. u jwasslu jew għal żieda fl-effetti sekondarji jew jagħmlu Imatinib Teva B.V. inqas effettiv. Imatinib Teva B.V. jista' jagħmel l-istess lill-medicini oħra.

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

Tqala, treddiġi u fertilità

- Jekk inti tqila jew qed treddha', tahseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-medicina.
- Teva B.V. muwiex irrakkomandat għal waqt it-tqala sakemm ma jkunx hemm bżonn ċar minħabba li jista' jagħmel hsara lit-tarbija tiegħek. It-tabib tiegħek ser jiddiskuti r-riskji possibbli bl-użu ta' Teva B.V. waqt it-tqala.
- Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir sabiex jużaw miżuri ta' kontraċċejżjoni effettivi meta jkunu qed jircievu l-kura.
- M'għandekx treddha' meta tkun qed tieħu Teva B.V..
- Pazjenti mhassba dwar il-fertilità meta qed jingħataw kura bi Teva B.V. għandhom jikkonsultaw mat-tabib tagħhom.

Sewqan u thaddim ta' magni

Int jista' jħossok sturdut/a jew imħeddel/imħeddlia jew ikollok vista mċajpra waqt li tkun qed tieħu din il-medicina . Jekk jiġi dan,, issuqx jew tuża xi ghodod jew magni sakemm thossock ahjar mill-ġdid.

6. Kif għandek tieħu Imatinib Teva B.V.

It-tabib tiegħek ippreskriviekk Imatinib Teva B.V. minħabba li int issofri minn kundizzjoni serja. Imatinib Teva B.V. jista' jghinek tiġgieled din il-kundizzjoni.

Madanakollu, dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eż-żarru tat-tabib tiegħek. Huwa importanti li int tagħmel dan għal id-dozu tħalli jidher. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Tiqafx milli tieħu Imatinib Teva B.V. sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlek biex tagħmel hekk. Jekk int ma-lit-tabib tiegħek minnufih.

Kemm għandek tieħu Imatinib Teva B.V.

Użu fl-adulti

It-tabib għandu jgħidlek eż-żarru in-numru ta' pilloli ta' Imatinib Teva B.V. li għandek tieħu.

- Jekk qed tiġi ikkurat għal CML:

Id-doža tal-bidu tas-soltuhi 600mg li ttieħed bhala 6 pilloli **darba** kuljum.

It-tabib tiegħek jista' jordnalek doža ogħla jew aktar baxxa jiddeppendi fuq kif inti tirrispondi għall-kura. Jekk id-doža tiegħek ta' kuljum hija 800 mg (8 pilloli), għandek tieħu 4 pilloli filghodu u 4 pilloli filgħaxixa.

- Jekk qed tirċievi kura għal GIST:

Id-doža tal-bidu hija ta' 400 mg, li għandha tittieħed bħala pillola waħda **darba** kuljum.

Għal CML u GIST, it-tabib tiegħek jista' jzidlek jew inaqqsaslek id-doža skond kif tirrispondi għall-kura. Jekk id-doža ta' kuljum hija 800 mg, (2 pilloli), għandek tieħu pillola waħda filghodu u pillola oħra filgħaxixa.

- Jekk qed tirċievi kura għal Ph+ ALL:

Id-doža tal-bidu hija 600 mg, li għandha tittieħed bħala 6 pilloli **darba** kuljum.

- Jekk qed tirċievi kura għal MDS/MPD:

Id-doža tal-bidu hija ta' 400 mg, li għandha tittieħed bħala 4 pilloli **darba** kuljum.

- **Jekk qed tirčievi kura għal HES/CEL:**
Id-doža tal-bidu hija ta' 100 mg, li għandha tittieħed bħala pilloli **darba** kuljum. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jżid id-doža għal 400 mg, li għandha tittieħed bħala 4 pilloli **darba** kuljum, skond kif ikun ir-rispons tiegħek ghall-kura.
- **Jekk qed tirčievi kura għal DFSP:**
Id-doža hija 800 mg kuljum (8 pilloli), li għandha tittieħed bħala 4 pilloli filgħodu u 4 pilloli filgħaxija.

Użu fit-tfal u fl-adoloxxenti

It-tabib għandu jgħidlek in-numru ta' pilloli ta' Imatinib Teva B.V. li għandek tagħti lit-tifel jew tifla tiegħek. L-ammont ta' Imatinib Teva B.V. jiddeppendi mill-kundizzjoni tat-tifel jew tifla, mill-piż u t-tul ta' ġismu/ġisimha.

Id-doža totali kuljum fit-tfal ma tistax taqbeż it-800 mg fil-kaz ta' CML. Il-kura tista' tingħata lit-tifel jew tifla tiegħek f'darba kuljum jew inkella tinqasam f'darbejn (nofs filgħodu u nofs filgħaxja).

Meta u kif għandek tieħu Imatinib Teva B.V.

- **Hu Imatinib Teva B.V. ma' l-ikel.** Dan jgħinek tipprotegi ruħek minn problemi fl-istonku meta tieħu Imatinib Teva B.V..
- **Ibla' l-pilloli shah b'tazza ilma kbira.**
Il-pillola tista' tinqasam f' doži ugwali.

Jekk ma tkunx tista' tibla' l-pilloli, inti tista' iddewwibhom f' tazza bl-ilma bla gass jew ilma minerali jew mal-meraq tat-tuffieħ:

- Uża madwar 50 ml għal kull pillola ta' 100 mg.
- Hawwad b' kuċċarina sakemm il-pilloli huma kompletament mahlulin.
- La darba l-pillola tkun ddewwbet, ixrob il-kontenut tat-tazza kollha mill-ewwel. Traċċi tal-pilloli mahlula jistgħu jithallew fit-tazza.

Kemm iddum tieħu Imatinib Teva B.V.

Ibqa' lu Imatinib Teva B.V. kuljum sakemm jgħidlek it-tabib biex tieqaf.

Jekk tieħu Imatinib Teva B.V. aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tieħu Imatinib Teva B.V.

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

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

4. Effetti sekondarji possibbi

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

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

Effetti sekondarji komuni ħafna (jista' jaffetwa iktar minn pazjent wieħed minn kull 10) **jew komuni** (jista' jaffetwa sa pazjent wieħed minn kull 10):

- Żieda tal-piż f'daqqa. Il-kura b' Imatinib Teva B.V. tista' tikkawża lill-ġismek iżomm l-ilma (żamma sevva ta' fluwidi).
- Sinjali ta' infelazzjoni bħal deni, tkexkix ta' bard qawwi, uġiġ fil-grizmejn jew ulċeri fil-halq. Imatinib Teva B.V. jista' jnaqqaslek in-numru ta' ċelluli tad-demm bojod għalhekk int jista' jaqbdek infelazzjonijiet iktar faċilment.
- Jekk ikollok fsada mhux mistennija jew titbenġel (mingħajr ma tkun weġġajt lilek innifsek qabel).

Effetti sekondarji mhux komuni (jista' jaffetwa sa pazjent wieħed minn kull 100) **jew rari** (jista' jaffetwa sa pazjent wieħed minn kull 1,000):

- Uġiġ f'sidrek, qalb thabbat b'mod mhux regolari (sinjali ta' disturbi fil-qalb).
- Sogħla, diffikultà fit-teħid tan-nifs jew tweġġa biex tieħu n-nifs (sinjali ta' disturbi fil-pulmuni).
- Thoss rasek ħafifa, sturdut jew tintilef minn sensik (sinjali ta' pressjoni tad-demm baxxa).
- Thossox ma tiflaħx (nawsja), b'nuqqas ta' aptit, l-awrina tkun skura, il-ġilda jew ghajnejk jisfaru (sinjal ta' disturbi fil-fwied).
- Raxx, ġilda hamra bin-nuffati fuq ix-xofftejn, ghajnejn, il-ġilda jew il-halq, ġilda titqaxxar, deni, dbabar ħomor jew vjola mgħollija fil-ġilda, hakk, sensazzjoni ta' hruq, joħorġu l-ponot (sinjali ta' disturbi fil-ġilda).
- Uġiġ qawwi fl-addome, demm fir-rimettar, fl-ippurgar jew fl-awrina, l-ippurgar ikun iswed (sinjali ta' disturbi gastrointestinali).
- Tnaqqis sever f'kemm tagħmel awrina, ihossok bil-ghatx (sinjal ta' disturbi fil-kliewi).
- Thossox ma tiflaħx (nawsja) bid-dijarea u bir-rimettar, uġiġ fl-addome jew deni (sinjali ta' disturbi fl-imsaren).
- Uġiġ ta' ras qawwi, dghufija jew paralizi tar-riglejn u d-dirghajn jew il-wieċċ, tbat biex titkellem, telf mis-sensi f'salt wieħed (sinjali ta' disturbi tas-sistema nervuża bħall-fsada jew nefha fl-ghadlam tar-ras/fil-mohħ).
- Ĝilda pallida, thoss l-għeja u qtugħi ta' nifs u jkollok awrina skura (sinjali ta' livelli baxxi ta' ċelluli ħomor tad-demm).
- Uġiġ f'għajnejk, jew il-vista tiegħek tmur lura, fsada fl-ġħajnejn.
- Uġiġ f'genbek jew tbat biex timxi.
- Swaba ta' saqajk u ta' jdejk immen nim jew keshin (sinjali tas-sindrome ta' Raynaud).
- Infjammazzjoni f'daqqa tal-ġilda u ħmura (sinjali ta' infelazzjoni fil-ġilda msejħha ċellulite).
- Tbatija biex tisma'.
- Dgħiġufija fil-muskoli u spażmi b'ritmu tal-qalb anormali (sinjali ta' bidla fl-ammont ta' potassium fid-demm tiegħek).
- Tbengħil.
- Uġiġ fl-istonku u jhossok ma tiflaħx (nawsja).
- Spażmi fil-muskoli bid-den, awrina hamra fil-kannella, uġiġ jew dgħufija fil-muskoli tiegħek (sinjali ta' disturb fil-muskoli).
- Ugiġ pelviku xi kultant flimkien ma' nawżea u rimettar bi fsada vaġinali mhux mistennija, sensazzjoni ta' sturdament jew ħass hażin minħabba tnaqqis fil-pressjoni tad-demm (sinjali ta' disturb fl-oħriji jew fil-ġuf tiegħek).
- Nawsja, qtugħi ta' nifs, taħbi tal-qalb irregolari, awrina mċajpra, għeja u/jew skumdità fil-ġġogi b'rabbta ma' riżultati tal-laboratorju mhux normali (eż. livelli għoljin ta' potassju, aċċidu uriku u kalċju fid-demm u livelli baxxi ta' fosfru).

Mhux magħruf (frekwenza ma tistax tīgi stmati mid-data disponibbli):

- Il-kombinazzjoni ta' raxx qawwi u miflurx, li thossox ma tiflaħx, deni, livell għoli ta' certi ċelloli bojod tad-demm jew ġilda jew għajnejn sofor (sinjali ta' suffejra) ma' qtugħi ta' nifs, uġiġ fis-sider / skonfort, tnaqqis sever tal-awrina u thossox bil-ghatx eċċ (sinjali marbuta mal-kura tar-reazzjoni allerġika).
- Insuffiċjenza kronika tal-kliewi.

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

Effetti sekondarji oħra jistgħu jinkludu:

Effetti sekondarji komuni ħafna (jista' jaffetwa iktar minn pazjent wieħed minn kull 10):

- Uġiġ ta' ras jew iħossok ghajjen/a.
- Tqalligh (newsja), iħossok ma tiflaħx (rimettar), dijarrea jew indigistjoni.
- Raxx.
- Bugħawwieġ, uġiġ fil-muskoli, fil-ġogi jew fl-ġħadam, waqt li qed tieħu t-trattament b'imatinib jew wara li tkun waqaft tieħu imatinib
- Nefha fl-ġħajnejn jew fl-ġhekiesi.
- Żieda fil-piż.

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

Effetti sekondarji komuni (jista' jaffetwa sa pazjent wieħed minn kull 10):

- Anoressija, nuqqas fil-piż jew tibdil fis-sens tat-togħma.
- Thossok sturdut jew mingħajr saħħa.
- Diffikultà biex torqod (insomnja).
- Żieda fid-dmugħ bil-ħakk, hmura u nefha (konguntivite), ghajnejn idemmghu jew viżjoni mċajpra.
- Tinfarag.
- Uġiġ jew nefha fl-addome, gass fl-istonku ħruq ta' stonku jew stitikezza.
- Hakk.
- Jihfieflek jew jaqalek xaghrek b'mod mhux tas-soltu.
- Tnemnim tal-idejn jew is-saqajn.
- Ulċeri fil-ħalq.
- Uġiġ u nefha fil-ġogi.
- Halq xott, ġilda xotta jew l-ghajn tinhass xotta.
- Żieda jew tnaqqis fis-sensittività tal-ġilda.
- Fwawar tas-shana, dehxiet jew hrugħ ta' gharaq matul il-lejl.

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

Mħux magħruf (il-frekwenza ma tistax tiġi stmati mid-dejta disponibbi):

- Hmura u/jew nefha tal-pala tal-idejn u tal-qiegħ tas-saqajn li magħhom jista' jkollok sensazzjoni ta' tingiż u uġiġ ta' hrugħ.
- Dewmien fir-rata li biha tfal u żgħażaq jikbru.
- Rikorrenza (riattivazzjoni) tal-infezzjoni tal-epatite B meta kellek l-epatite B fil-passat (infezzjoni fil-fwied).

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif tahżen Imatinib Teva B.V.

Żomm din il-mediċina fejn ma tidħirx u ma tintlaħhaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna li tidher bhala JIS. Id-data ta' skadenza tirreperi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina m'għandek hazna specjal.

M'għandek tuża pakkett li jkun bil-hsara jew juri sinjali ta' tbagħbis.

M'għandek tħalli xi mediċini permezz ta' dranaġġ jew skart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tħalli xi mediċini li m'għadx għandek tuża. Dawn il-miżuri jgħinu jipproteġu l-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fish Imatinib Teva B.V.

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

Kif jidher Imatinib Teva B.V. u l-kontentut tal-pakkett

Pillola miksija b'rita ta' kulur li jvarja minn isfar skur għal orang jo fil-kannella, kważi ovali li għandha rig mnejn taqsam fuq naħa waħda. Il-pillola hi mmarkata "IT" u "4" fuq kull naħa tar-rig. It-tul tal-pillola miksija b'rita hija madwar 20 mm u l-wisa' hija madwar 10 mm.

Il-pillola tista' tinqasam f' doži ugwali.

Imatinib Teva B.V. 400 mg pilloli mikсija b'rita huma disponibbli f'pakketti ta' 30 jew 90 pillola mikсija b'rita f'folji.

Imatinib Teva B.V. Pilloli mikсija b'rita ta' 400 mg huma disponibbli f'pakketti ta' daqs ta' 30x1 jew 90x1 pilloli mikсija b'rita f'folji ta' doža waħda perforati.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Netherlands

Manifattur

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Hungary

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG
United Kingdom

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29, c.p. 305, 74770
Opava-Komarov
Czech Republic

TEVA PHARMA, S.L.U.
C/C, n. 4, Polígono Industrial Malpica
50016 Zaragoza
Spain

Merckle GmbH
Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm
Germany

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80, 31-546 Krakow
Poland

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5,
2031GA Haarlem
Netherlands

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Croatia

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġibok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq.

België/Belgique/Belgien
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

България
Тева Фармасиотикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland
TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti
UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα
Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España
Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Lietuva
UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 0203

Luxembourg/Luxemburg
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG,
Belgiqe/Belgien
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Magyarország
Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta
Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 0070

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland
ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 02 89 17 98 1

Kóπρος
Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija
UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika
TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 26 79 11

Suomi/Finland
ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom
Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f'

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

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Imatinib Teva B.V. 100 mg kapsuli Imatinib

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

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

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Imatinib Teva B.V. u għalxiex jintuża
 2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Imatinib Teva B.V.
 3. Kif għandek tieħu Imatinib Teva B.V.
 4. Effetti sekondarji possibbli
 5. Kif tahżen Imatinib Teva B.V.
 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra
7. **X'inhu Imatinib Teva B.V. u għalxiex jintuża**

Imatinib Teva B.V. huwa mediċina li fih is-sustanza attiva imatinib. Din il-mediċina taħdem billi tinibixxi tkattir ta' ċelloli anormali fil-mard elenkti hawn taħt. Dawn jinkludu ġerti tipi ta' kanċer.

Imatinib Teva B.V. huwa kura ghall-:

- **Lewkimja majeloid kronika (*chronic myeloid leukaemia (CML)*).** Il-lewkemja hija kanċer taċ-ċelloli bojod tad-demm. Dawn iċ-ċelloli bojod issoltu jgħinu lill-ġisem biex jiġgieled l-infezzjonijiet. Lewkimja majeloid kronika hija forma ta' lewkimja fejn iċ-ċelloli bojod (li jissejhū majeloid), jibdew jitkattru mingħajr kontroll.

F'pazjenti adulti, Imatinib Teva B.V. huwa maħsub għall-użu fil-faži l-aktar avvanzata tal-marda (*blast crisis*). Fit-tfal u adolexxenti, Imatinib Teva B.V. jista' jintuża fil-fažiżiet differenti tal-marda (kronika, faži aċċelerata u *blast crisis*).

Imatinib Teva huwa kura ghall-adulti u tfal ghall-:

Lewkimja limfoblastika akuta posittiva għall-kromosoma ta' Filadelfja (Ph-posittiva ALL). Il-lewkimja hija kanċer taċ-ċelluli bojod tad-demm. Dawn iċ-ċelloli bojod issoltu jgħinu lill-ġisem biex jiġgieled l-infezzjonijiet. Lewkimja limfoblastika akuta hija forma ta' lewkimja li fiha ġerti ċelluli bojod anormali (li jissejhū limfoblasts) jibdew jitkattru mingħajr kontroll. Imatinib Teva B.V. jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli.

Imatinib Teva B.V. huwa wkoll kura f'adulti ghall-:

- **Mard majelodisplastiku/majeloproliferattiv (MDS/MPD).** Dawn huma grupp ta' mard tad-demm li bihom iċ-ċelluli tad-demm jibdew jitkattru mingħajr kontroll. Teva B.V. jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli f'xi sittotipi ta' dawn il-mard.
- **Sindrome ipereżinofilika (HES) u/jew Lewkimja eżinofilika kronika (CEL).** Dawn huma mard tad-demm li bihom fit-tit miċ-ċelluli bojod tad-demm (li jissejhū eżinofils) jibdew jitkattru mingħajr kontroll. Teva B.V. jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli f'xi sottotipi ta' dawn il-mard.

- **Tumur fl-istroma gastro-intestinali (GIST).** GIST huwa kanċer ta' l-istonku u ta' l-imsaren. Dan jiġi minn tkattir bla kontroll taċ-ċelluliji tat-tessuti li jagħtu support lil dawn l-organi.
- **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** DFSP huwa kanċer tat-tessut ta' taħt il-ġilda li fih xi ċelluli jibdew jitkattru mingħajr kontroll. Imatinib Teva B.V. jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli.

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

Jekk ghadek xi mistoqsijiet dwar kif jahdem Imatinib Teva B.V. jew ghala din il-mediċina ġiet ordnata lilek, staqsi lit-tabib tiegħek.

8. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Imatinib Teva B.V.

Imatinib Teva B.V. jista' jiġi ornat lilek biss minn tabib li għandu esperjenza fil-mediċini ghall-kura ta' tipi ta' kanċer tad-demm jew tumuri solidi.

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

Tieħux Imatinib Teva B.V.

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

Jekk dan japplika għalik, għid lit-tabib tiegħek mingħajr ma tieħu Imatinib Teva B.V.

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Imatinib Teva B.V.:

- jekk tbati jew kont xi darba tbati minn problemi fil-fwied, fil-kliewi jew fil-qalb.
- jekk qed tieħu l-mediċina b'levothyroxine minħabba li tneħħietlek it-tajrojd.
- jekk qatt kellek jew jekk issa jista' jkun li għandek l-infezzjoni tal-epatite B. Dan minħabba li Teva B.V. jista' jwassal sabiex epatite B jerġa' jiġi attiv, u fxi kazijiet dan jista' jkun fatali. Il-pazjenti ser jiġu cċekjati bir-reqqa mit-tabib tagħhom għal sinjalji ta' din l-infezzjoni qabel ma tibda l-kura.

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

Waqt il-kura bi Imatinib Teva B.V. għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk iżżejjid malajr ħafna fil-piż. Teva B.V. jista' jikkawża ż-żamma ta' fluwidi fil-ġisem tiegħek (żamma severa ta' fluwidi).

Waqt li tkun qed tieħu Imatinib Teva B.V, it-tabib se jiċċekkja b'mod regolari sabiex jara jekk il-mediċina tkunx qed taħdem. Ser jittihdlek ukoll testijiet tad-demm u jiżnuk b'mod regolari.

Tfal u adolexxenti

Imatinib Teva B.V. huwa wkoll kura għal tfal b'CML. M'hemmx esperjenza fi tfal taħt is-sentejn li jsorfu b'CML. Hemm esperjenza limitata fi tfal li jsorfu minn Ph-positiva ALL u esperjenza limitata ħafna fi tfal b'MDS/MPD, DFSP, GIST u HES/CEL.

Xi tfal u żgħażagh mogħtija Imatinib Teva B.V. 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 oħra u Imatinib Teva B.V.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadu dan l-ahħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta (bħal paracetamol) u inkluži mediċini derivati minn ħxejjex (bħal St John's Wort). Xi mediċini jistgħu jtell fu l-effett ta' Imatinib Teva B.V. meta jittieħdu flimkien. Jistgħu iżidu jew inaqqsu l-effett ta' Imatinib Teva B.V. u jwasslu jew għal żieda fl-effetti sekondarji jew jagħmlu Imatinib Teva B.V. inqas effettiv. Imatinib Teva B.V. jista' jagħmel l-istess lill-mediċini oħra.

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

Tqala, treddiġ u fertilità

- Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.
- Teva B.V. mhuwiex irrakkomandat għal waqt it-tqala sakemm ma jkunx hemm bżonn ċar minħabba li jista' jagħmel hsara lit-tarbija tiegħek. It-tabib tiegħek ser jiddiskuti r-riskji possibbli bl-użu ta' Teva B.V. waqt it-tqala.
- Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir sabiex jużaw miżuri ta' kontraċċejżjoni effettivi meta jkunu qed jircievu l-kura.
- M'għandekx tredda' meta tkun qed tieħu Teva B.V..
- Pazjenti mhassba dwar il-fertilità meta qed jingħataw kura bi Teva B.V. għandhom jikkonsultaw mat-tabib tagħhom.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

9. Kif għandek tieħu Imatinib Teva B.V.

It-tabib tiegħek ippreskriviekk Imatinib Teva B.V. minħabba li int issofri minn kundizzjoni serja. Imatinib Teva B.V. jista' jgħinek tiġgieled din il-kundizzjoni.

Madanakollu, dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eż-żu tat-tabib tiegħek. Huwa importanti li int tagħmel dan għal id-dozha tal-ġadlu kien jidher id-dozha. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Tiqafx milli tieħu Imatinib Teva B.V. sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx biex tagħmel hekk. Jekk int ma lit-tabib tiegħek minnufih.

Kemm għandek tieħu Imatinib Teva B.V.

Użu fl-adulti

It-tabib għandu jgħidlek eż-żu in-numru ta' kapsuli ta' Imatinib Teva B.V. li għandek tieħu.

- Jekk qed tiġi ikkurat għal CML:

Id-doža tal-bidu tas-soltuhi 600mg li ttieħed bhala 6 kapsuli **darba** kuljum.

It-tabib tiegħek jista' jordhalek doža oħla jew aktar baxxa jiddeppendi fuq kif inti tirrispondi għall-kura. Jekk id-doža tiegħek ta' kuljum hija 800 mg (8 kapsuli), għandek tieħu 4 kapsuli filgħodu u 4 kapsuli filgħaxija.

- Jekk qed tirċievi kura għal GIST:

Id-doža tal-bidu hija ta' 400 mg, li għandha tittieħed bhala pillola waħda **darba** kuljum.

Għal CML u GIST, it-tabib jista' jzidlek jew inaqqs alek id-doža skond kif tirrispondi għall-kura. Jekk id-doža ta' kuljum hija 800 mg, (2 kapsuli), għandek tieħu pillola waħda filgħaxija u pillola oħra filgħaxija.

- Jekk qed tirċievi kura għal Ph+ ALL:

Id-doža tal-bidu hija 600 mg, li għandha tittieħed bhala 6 kapsuli **darba** kuljum.

- Jekk qed tirċievi kura għal MDS/MPD:

Id-doža tal-bidu hija ta' 400 mg, li għandha tittieħed bhala 4 kapsuli **darba** kuljum.

- Jekk qed tirċievi kura għal HES/CEL:

Id-doža tal-bidu hija ta' 100 mg, li għandha tittieħed bħala kapsuli **darba** kuljum. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jżid id-doža għal 400 mg, li għandha tittieħed bħala 4 kapsuli **darba** kuljum, skond kif ikun ir-rispons tiegħek ghall-kura.

- **Jekk qed tirċievi kura għal DFSP:**

Id-doža hija 800 mg kuljum (8 kapsuli), li għandha tittieħed bħala 4 kapsuli filgħodu u 4 kapsuli filgħaxija.

Użu fit-tfal u fl-adoloxxenti

It-tabib għandu jgħidlek in-numru ta' kapsuli ta' Imatinib Teva B.V. li għandek tagħti lit-tifel jew tifla tiegħek. L-ammont ta' Imatinib Teva B.V. jiddeppendi mill-kundizzjoni tat-tifel jew tifla, mill-piż u t-tul ta' ġismu/ġisimha.

Id-doža totali kuljum fit-tfal ma tistax taqbeż it-800 mg fil-kaz ta' CML. Il-kura tista' tingħata lit-tifel jew tifla tiegħek f'darba kuljum jew inkella tinqasam f'darbejn (nofs filgħodu u nofs filgħaxija).

Meta u kif għandek tieħu Imatinib Teva B.V.

- **Hu Imatinib Teva B.V. ma' l-ikel.** Dan jgħinek tipprotegi ruħek minn problemi fl-istonku meta tieħu Imatinib Teva B.V..

- **Ibla' l-kapsuli shah b'tazza ilma kbira.**

Il-pillola tista' tinqasam f' dozi ugwali.

Jekk ma tkunx tista' tibla' l-kapsuli, inti tista' iddewwibhom f' tazza bl-ilma bla gass jew ilma minerali jew mal-meraq tat-tuffieħ:

- Uża madwar 50 ml għal kull pillola ta' 100 mg.
- Hawwad b' kuċċarina sakemm il-kapsuli huma kompletament maħlulin.
- La darba l-pillola tkun ddewwbet, ixrob il-kontenut tat-tazza kollha mill-ewwel. Traċċi tal-kapsuli maħlula jistgħu jithallew fit-tazza.

Kemm iddum tieħu Imatinib Teva B.V.

Ibqa' hu Imatinib Teva B.V. kuljum sakemm jgħidlek it-tabib biex tieqaf.

Jekk tieħu Imatinib Teva B.V. aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tieħu Imatinib Teva B.V.

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

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

4. Effetti sekondarji possibbi

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

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

Effetti sekondarji komuni hafna (jista' jaffetwa iktar minn pazjent wieħed minn kull 10) **jew komuni** (jista' jaffetwa sa pazjent wieħed minn kull 10):

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

Effetti sekondarji mhux komuni (jista' jaffetwa sa pazjent wieħed minn kull 100) **jew rari** (jista' jaffetwa sa pazjent wieħed minn kull 1,000):

- Ugiġi f'sidrek, qalb thabbat b'mod mhux regolari (sinjali ta' disturbi fil-qalb).
- Sogħla, diffikultà fit-teħid tan-nifs jew tweġġa biex tieħu n-nifs (sinjali ta' disturbi fil-pulmuni).
- Thoss rasek ħafifa, sturdut jew tintilef minn sensik (sinjali ta' pressjoni tad-demm baxxa).
- Thossok ma tiflaħx (nawsja), b'nuqqas ta' aptit, l-awrina tkun skura, il-ġilda jew ghajnejk jisfaru (sinjal ta' disturbi fil-fwied).
- Raxx, ġilda hamra bin-nuffati fuq ix-xofftejn, ghajnejn, il-ġilda jew il-ħalq, ġilda titqaxxar, deni, dbabar homor jew vjola mghollija fil-ġilda, ġakk, sensazzjoni ta' ħruq, joħorġu l-ponot (sinjali ta' disturbi fil-ġilda).
- Ugiġi qawwi fl-addome, demm fir-riettar, fl-ippurgar jew fl-awrina, l-ippurgar ikun iswed (sinjali ta' disturbi gastrointestinali).
- Tnaqqis sever f'kemm tagħmel awrina, iħossok bil-ġħatx (sinjal ta' disturbi fil-kliewi).
- Thossok ma tiflaħx (nawsja) bid-dijarea u bir-riettar, ugiġi fl-addome jew deni (sinjali ta' disturbi fl-imsaren).
- Ugiġi ta' ras qawwi, dghufija jew paralizi tar-riglejn u d-dirghajn jew il-wiċċ, tbat biex titkellem, telf mis-sensi f'salt wieħed (sinjali ta' disturbi tas-sistema nervuża bħall-fsada jew nefha fl-ġhadam tar-ras/fil-mohħ).
- Ĝilda pallida, thoss l-għeja u qtugħi ta' nifs u jkollok awrina skura (sinjali ta' livelli baxxi ta' ċelluli homor tad-demm).
- Ugiġi f'ghajnejk, jew il-vista tiegħek tmur lura, fsada fl-ġħajnejn.
- Ugiġi f'ġenbek jew tbat biex timxi.
 - Swaba ta' saqqajk u ta' jdejk imnemni jew keshin (sinjali tas-sindrome ta' Raynaud).
 - Infjammazzjoni f' daqqa tal-ġilda u ħmura (sinjali ta' infezzjoni fil-ġilda msejħa ċellulite).
 - Tbatija biex tisma'.
- Dghju fja fil-muskoli u spażmi b'ritmu tal-qalb anormali (sinjali ta' bidla fl-ammont ta' potassium fid-demm tiegħek).
- Tbengil.
- Ugiġi fl-istonku u jħossok ma tiflaħx (nawsja).
- Spażmi fil-muskoli bid-deni, awrina hamra fil-kannella, ugiġi jew dghufija fil-muskoli tiegħek (sinjali ta' disturb fil-muskoli).
- Ugiġi pelviku xi kultant flimkien ma' nawżea u rimettar bi fsada vaginali mhux mistennija, sensazzjoni ta' sturdament jew ħass hażin minħabba tnaqqis fil-pressjoni tad-demm (sinjali ta' disturb fl-ovarji jew fil-ġuf tiegħek).
- Nawsja, qtugħi ta' nifs, taħbi tal-qalb irregolari, awrina mċajpra, għeja u/jew skumdità fil-ġogi b'rasha ma' riżultati tal-laboratorju mhux normali (eż. livelli għoljin ta' potassju, aċċidu uriku u kalċju fid-demm u livelli baxxi ta' fosfru).

Mhux magħruf (frekwenza ma tistax tīgi stmati mid-data disponibbli):

- Il-kombinazzjoni ta' raxx qawwi u mifrux, li thossok ma tiflaħx, deni, livell għoli ta' certi ċelloli bojod tad-demm jew ġilda jew ghajnejn sofor (sinjali ta' suffejra) ma' qtugħi ta' nifs, ugiġi fis-sider / skonfort, tnaqqis sever tal-awrina u thossok bil-ġħatx eċċ (sinjali marbuta mal-kura tar-reazzjoni allerġika).
- Insuffiċjenza kronika tal-kliewi.

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

Effetti sekondarji oħra jistgħu jinkludu:

Effetti sekondarji komuni ħafna (jista' jaffetwa iktar minn pazjent wieħed minn kull 10):

- Uġiġħ ta' ras jew iħossok għajjen/a.
- Tqalligh (nawsja), iħossok ma tiflaħx (rimettar), dijarrea jew indigistjoni.
- Raxx.
- Bugħawwieg, uġiġħ fil-muskoli, fil-ġogi jew fl-ġħadam, waqt li qed tieħu t-trattament b'imatinib jew wara li tkun waqaft tieħu imatinib
- Nefha fl-ġħajnejn jew fl-ġhekiesi.
- Žieda fil-piż.

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

Effetti sekondarji komuni (jista' jaffetwa sa pazjent wieħed minn kull 10):

- Anoressija, nuqqas fil-piż jew tibdil fis-sens tat-togħma.
- Thossox sturdut jew mingħajr saħha.
- Diffikultà biex torqod (insomnja).
- Žieda fid-dmugħ bil-hakk, ħmura u nefha (konguntivite), għajnejn idemmgħu jew viżjoni mċajpra.
- Tinfaragħ.
- Uġiġħ jew nefha fl-addome, gass fl-istonku ħruq ta' stonku jew stitikezza.
- Hakk.
- Jihfieflek jew jaqalek xaghrek b'mod mhux tas-soltu.
- Tnemnim tal-idejn jew is-saqajn.
- Ulċeri fil-ħalq.
- Uġiġħ u nefha fil-ġogi.
- Halq xott, ġilda xotta jew l-ġħajn tinhass xotta.
- Žieda jew tnaqqis fis-sensittività tal-ġilda.
- Fwawar tas-ħħana, dehxiet jew ħruq ta' għaraq matul il-lejl.

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

Mhux magħruf (il-frekwenza ma tistax tīgi stmatu mid-dejta disponibbli):

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

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif tħażżeen Imatinib Teva B.V.

Żomm din il-mediċina fejn ma tidħirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna li tidher bħala JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi ghall-ahhar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina m'għandieq hazna specjal.

M'għandek tuża pakkett li jkun bil-hsara jew juri sinjali ta' tbagħbis.

M'għandek tħalli xi mediċini permezz ta' dranagg jew skart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tħalli mediċini li m'għadxi għandek tuża. Dawn il-miżuri jipproteġu l-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Imatinib Teva B.V.

- Is-sustanza attiva hi imatinib mesilate.
- Kull kapsula iebsa ta' Imatinib Teva B.V. fiha 100 mg imatinib (bħal mesilate).
- Is-sustanzi mhux attivi huma mannitol, crospovidone, magnesium stearate u silica colloidal anhydrous
- Il-kisja tal-pillola hija magħmula minn gelatin, titanium dioxide (E171), iron oxide yellow (E172) u iron oxide red (E172). L-inika hija magħmula minn shellac, iron oxide black (E172) and propylene glycol.

Kif jidher Imatinib Teva B.V. u l-kontentut tal-pakkett

Kapsuli orangio mhux trasparenti b'marka sewda 7629 fuq il-korp tal-kapsula u TEVA immarkata sewda fuq għatu tal-kapsula. Il-kontenut tal-kapsula huwa trab granulat abjad għal isfar ċar.

It-tul tal-kapsula huwa minn 19.1 mm għal 19.7 mm u l-wisa' hija 6.91 mm.

Imatinib Teva B.V. 100 mg kapsuli iebsin huma disponibbli f'pakketti ta' 60 jew 120 kapsuli iebsin f'folji. Imatinib Teva B.V. 100 mg kapsuli iebsin huma disponibbli f'pakketti ta' daqs ta' 20x1, 60x1, 120x1 jew 180x1 kapsuli iebsin f'folji ta' doża waħda perforati.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Netherlands

Manifattur

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Hungary

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG
United Kingdom

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29, c.p. 305, 74770
Opava-Komarov
Czech Republic

TEVA PHARMA, S.L.U.
C/C, n. 4, Polígono Industrial Malpica
50016 Zaragoza
Spain

Merckle GmbH
Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm
Germany

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80, 31-546 Krakow
Poland

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5,
2031GA Haarlem
Netherlands

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Croatia

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġibok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq.

België/Belgique/Belgien
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

България
Тева Фармасиотикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland
TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti
UAB “Sicor Biotech“ Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα
Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España
Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 91 387 32 80

France
Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

Ireland

Lietuva
UAB “Sicor Biotech”
Tel: +370 5 266 0203

Luxembourg/Luxemburg
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG,
België/Belgien
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Magyarország
Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta
Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich
ratiofarm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 0070

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland
ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 02 89 17 98 1

Κύπρος
Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija
UAB “Sicor Biotech” filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika
TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 26 79 11

Suomi/Finland
ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom
Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

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

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Imatinib Teva B.V. 400 mg kapsuli miksija b' rita Imatinib

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

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

F'dan il-fuljett

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

10. X'inhu Imatinib Teva B.V. u għalxiex jintuża

Imatinib Teva B.V. huwa mediċina li fih is-sustanza attiva imatinib. Din il-mediċina taħdem billi tinibixxi tkattir ta' ċelloli anormali fil-mard elenkti hawn taħt. Dawn jinkludu certu tipi ta' kanċer.

Imatinib Teva B.V. huwa kura ghall-:

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

F'pazjenti adulti, Imatinib Teva B.V. huwa maħsub għall-użu fil-faži l-aktar avvanzata tal-marda (*blast crisis*). Fit-tfal u adolexxenti, Imatinib Teva B.V. jista' jintuża fil-fažiżiet differenti tal-marda (kronika, faži accelerata u *blast crisis*).

Imatinib Teva B.V. huwa kura ghall-adulti u tfal ghall-:

Lewkimja limfoblastika akuta posittiva għall-kromosoma ta' Filadelfja (Ph-posittiva ALL). Il-lewkimja hija kanċer taċ-ċelluli bojod tad-demm. Dawn iċ-ċelloli bojod issoltu jgħinu lill-ġisem biex jiġigieled l-infezzjonijiet. Lewkimja limfoblastika akuta hija forma ta' lewkimja li fiha certi ċelluli bojod anormali (li jissejħu limfoblasts) jibdew jitkattru mingħajr kontroll. Imatinib Teva B.V. jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli.

Imatinib Teva B.V. huwa wkoll kura f'adulti ghall-:

- **Mard majelodisplastiku/majeloproliferattiv (MDS/MPD).** Dawn huma grupp ta' mard tad-demm li bihom iċ-ċelluli tad-demm jibdew jitkattru mingħajr kontroll. Teva B.V. jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli f'xi sittotipi ta' dawn il-mard.

- **Sindrome iperezinofilika (HES) u/jew Lewkimja eżinofilika kronika (CEL).** Dawn huma mard tad-demm li bihom ftit miċ-ċelluli bojod tad-demm (li jissejħu eżinofils) jibdew jitkatru mingħajr kontroll. Teva B.V. jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli f'xi sottotipi ta' dawn il-mard.
- **Tumur fl-istroma gastro-intestinali (GIST).** GIST huwa kanċer ta' l-istonku u ta' l-imsaren. Dan jiġi minn tkattir bla kontroll taċ-ċelluliji tat-tessuti li jagħtu support lil dawn l-organi.
- **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** DFSP huwa kanċer tat-tessut ta' taħt il-ġilda li fih xi ċelluli jibdew jitkatru mingħajr kontroll. Imatinib Teva B.V jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli.

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

Jekk ghadek xi mistoqsijiet dwar kif jaħdem Imatinib Teva B.V jew ġħala din il-mediċina ġiet ordnata lilek, staqsi lit-tabib tiegħek.

11. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Imatinib Teva B.V.

Imatinib Teva B.V. jista' jiġi ornat lilek biss minn tabib li għandu esperjenza fil-mediċina għall-kura ta' tipi ta' kanċer tad-demm jew tumuri solidi.

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

Tieħux Imatinib Teva B.V.

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

Jekk dan japplika għalik, **ghid lit-tabib tiegħek mingħajr ma tieħu Imatinib Teva B.V.**

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Imatinib Teva B.V.:

- jekk tbati jew kont xi darba tbat minn problemi fil-fwied, fil-kliewi jew fil-qalb.
- jekk qed tieħu l-mediċina b'levothyroxine minħabba li tneħħietlek it-tajroj.
- jekk qatt kellek jew jekk issa jista' jkun li għandek l-infezzjoni tal-epatite B. Dan minħabba li Teva B.V. jista' jwassal sabiex epatite B jerġa' jiġi attiv, u fxi każżejjiet dan jista' jkun fatali. Il-pazjenti ser jiġu cċekjati bir-reqqa mit-tabib tagħhom għal sinjalji ta' din l-infezzjoni qabel ma tibda l-kura.

Jekk xi punti minn dawn jgħoddu għalik, **ghid lit-tabib qabel tieħu Imatinib Teva B.V.**

Waqt il-kura bi Imatinib Teva B.V, ghid lit-tabib tiegħek minnufih jekk iż-żid malajr hafna fil-piż. Teva B.V. jista' jikkawża ż-żamma ta' fluwidi fil-ġisem tiegħek (żamma severa ta' fluwidi).

Waqt li tkun qed tieħu Imatinib Teva B.V, it-tabib se jiċċekkja b'mod regolari sabiex jara jekk il-mediċina tkunx qed taħdem. Ser jittihdlek ukoll testijiet tad-demm u jiżnuk b'mod regolari.

Tfal u adolexxenti

Imatinib Teva B.V. huwa wkoll kura għal tfal b'CML. M'hemmx esperjenza fi tfal taħt is-sentejn li jsorfu b'CML. Hemm esperjenza limitata fi tfal li jsorfu minn Ph-positiva ALL u esperjenza limitata ħafna fi tfal b'MDS/MPD, GIST u HES/CEL.

Xi tfal u żgħażaq mogħtija Imatinib Teva B.V. 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 oħra u Imatinib Teva B.V.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, ħad-dan u l-ahħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta (bħal paracetamol) u inkluzi mediċini derivati minn ħxejjex (bħal St John's Wort). Xi

medicini jistgħu jtellfu l-effett ta' Imatinib Teva B.V. meta jittieħdu flimkien. Jistgħu iżidu jew inaqqsu l-effett ta' Imatinib Teva B.V. u jwasslu jew għal żieda fl-effetti sekondarji jew jagħmlu Imatinib Teva B.V. inqas effettiv. Imatinib Teva B.V. jista' jagħmel l-istess lill-medicini oħra.

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

Tqala, treddiġi u fertilità

- Jekk inti tqila jew qed treddha', tahseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-medicina.
- Teva B.V. muwiex irrakkomandat għal waqt it-tqala sakemm ma jkunx hemm bżonn ċar minħabba li jista' jagħmel hsara lit-tarbija tiegħek. It-tabib tiegħek ser jiddiskuti r-riskji possibbli bl-użu ta' Teva B.V. waqt it-tqala.
- Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir sabiex jużaw miżuri ta' kontraċċejżjoni effettivi meta jkunu qed jircievu l-kura.
- M'għandekx treddha' meta tkun qed tieħu Teva B.V..
- Pazjenti mhassba dwar il-fertilità meta qed jingħataw kura bi Teva B.V. għandhom jikkonsultaw mat-tabib tagħhom.

Sewqan u thaddim ta' magni

Int jista' jħossok sturdut/a jew imħeddel/imħeddlia jew ikollok vista mċajpra waqt li tkun qed tieħu din il-medicina . Jekk jiġi dan,, issuqx jew tuża xi ghodod jew magni sakemm thossox ahjar mill-ġdid.

12. Kif għandek tieħu Imatinib Teva B.V.

It-tabib tiegħek ippreskriviekk Imatinib Teva B.V. minħabba li int issofri minn kundizzjoni serja. Imatinib Teva B.V. jista' jghinek tiġgieled din il-kundizzjoni.

Madanakollu, dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Huwa importanti li int tagħmel dan għal id-dozza tħalli tħalli. Id-dozza tiegħek jidher minn tħalli tħalli. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Tiqafx milli tieħu Imatinib Teva B.V. sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx biex tagħmel hekk. Jekk int ma-lit-tabib tiegħek minnufih.

Kemm għandek tieħu Imatinib Teva B.V.

Użu fl-adulti

It-tabib għandu jgħidlek eżatt in-numru ta' kapsuli ta' Imatinib Teva B.V. li għandek tieħu.

- Jekk qed tiġi ikkurat għal CML:

Id-doža tal-bidu tas-soltuhi 600mg li ttieħed bhala 6 kapsuli **darba** kuljum.

It-tabib tiegħek jista' jordnalek doža ogħla jew aktar baxxa jiddependi fuq kif inti tirrispondi għall-kura. Jekk id-doža tiegħek ta' kuljum hija 800 mg (8 kapsuli), għandek tieħu 4 kapsuli filgħodu u 4 kapsuli filgħaxija.

- Jekk qed tirċievi kura għal GIST:

Id-doža tal-bidu hija ta' 400 mg, li għandha tittieħed bħala pillola waħda **darba** kuljum.

Għal CML u GIST, it-tabib jista' jżidlek jew inaqqsaslek id-doža skond kif tirrispondi għall-kura. Jekk id-doža ta' kuljum hija 800 mg, (2 kapsuli), għandek tieħu pillola waħda filgħaxija.

- Jekk qed tirċievi kura għal Ph+ ALL:

Id-doža tal-bidu hija 600 mg, li għandha tittieħed bħala 6 kapsuli **darba** kuljum.

- Jekk qed tirċievi kura għal MDS/MPD:

Id-doža tal-bidu hija ta' 400 mg, li għandha tittieħed bħala 4 kapsuli **darba** kuljum.

- **Jekk qed tirčievi kura għal HES/CEL:**

Id-doža tal-bidu hija ta' 100 mg, li għandha tittieħed bhala kapsuli **darba** kuljum. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jzid id-doža għal 400 mg, li għandha tittieħed bhala 4 kapsuli **darba** kuljum, skond kif ikun ir-rispons tiegħek ghall-kura.

- **Jekk qed tirčievi kura għal DFSP:**

Id-doža hija 800 mg kuljum (8 kapsuli), li għandha tittieħed bhala 4 kapsuli filgħodu u 4 kapsuli filgħaxija.

Użu fit-tfal u fl-adoloxxenti

It-tabib għandu jgħidlek in-numru ta' kapsuli ta' Imatinib Teva B.V. li għandek tagħti lit-tifel jew tifla tiegħek. L-ammont ta' Imatinib Teva B.V. jiddepedi mill-kundizzjoni tat-tifel jew tifla, mill-piż u t-tul ta' ġismu/ġisimha.

Id-doža totali kuljum fit-tfal ma tistax taqbeż it-800 mg fil-kaz ta' CML. Il-kura tista' tingħata lit-tifel jew tifla tiegħek f'darba kuljum jew inkella tinqasam f'darbejn (nofs filgħodu u nofs filgħaxja).

Meta u kif għandek tieħu Imatinib Teva B.V.

- **Hu Imatinib Teva B.V. ma' l-ikel.** Dan jgħinek tipprotegi ruħek minn problemi fl-istonku meta tieħu Imatinib Teva B.V..
- **Ibla' l-kapsuli shah b'tazza ilma kbira.**
Il-pillola tista' tinqasam f' doži ugwali.

Jekk ma tkunx tista' tibla' l-kapsuli, inti tista' iddewwibhom f' tazza bl-ilma bla gass jew ilma minerali jew mal-meraq tat-tuffieħ:

- Uża madwar 50 ml għal kull pillola ta' 100 mg.
- Hawwad b' kuċċarina sakemm il-kapsuli huma kompletament maħlulin.
- La darba l-pillola tkun ddewwbet, ixrob il-kontenut tat-tazza kollha mill-ewwel. Traċċi tal-kapsuli maħlula jistgħu jithallew fit-tazza.

Kemm iddum tieħu Imatinib Teva B.V.

Ibqa' lu Imatinib Teva B.V. kuljum sakemm jgħidlek it-tabib biex tieqaf.

Jekk tieħu Imatinib Teva B.V. aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tieħu Imatinib Teva B.V.

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

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

4. Effetti sekondarji possibbi

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

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

Effetti sekondarji komuni ħafna (jista' jaffetwa iktar minn pazjent wieħed minn kull 10) **jew komuni** (jista' jaffetwa sa pazjent wieħed minn kull 10):

- Żieda tal-piż f'daqqa. Il-kura b' Imatinib Teva B.V. tista' tikkawża lill-ġismek iżomm l-ilma (żamma sevva ta' fluwidi).
- Sinjali ta' infelazzjoni bħal deni, tkexxix ta' bard qawwi, uġiġ fil-grizmejn jew ulċeri fil-halq. Imatinib Teva B.V. jista' jnaqqaslek in-numru ta' ċelluli tad-demm bojod għalhekk int jista' jaqbdek infelazzjonijiet iktar faċilment.
- Jekk ikollok fsada mhux mistennija jew titbenġel (mingħajr ma tkun weġġajt lilek innifsek qabel).

Effetti sekondarji mhux komuni (jista' jaffetwa sa pazjent wieħed minn kull 100) **jew rari** (jista' jaffetwa sa pazjent wieħed minn kull 1,000):

- Uġiġ f'sidrek, qalb thabbat b'mod mhux regolari (sinjali ta' disturbi fil-qalb).
- Sogħla, diffikultà fit-teħid tan-nifs jew tweġġa biex tieħu n-nifs (sinjali ta' disturbi fil-pulmuni).
- Thoss rasek ħafifa, sturdut jew tintilef minn sensik (sinjali ta' pressjoni tad-demm baxxa).
- Thossox ma tiflaħx (nawsja), b'nuqqas ta' aptit, l-awrina tkun skura, il-ġilda jew ghajnejk jisfaru (sinjal ta' disturbi fil-fwied).
- Raxx, ġilda hamra bin-nuffati fuq ix-xofftejn, ghajnejn, il-ġilda jew il-halq, ġilda titqaxxar, deni, dbabar ħomor jew vjola mgħollija fil-ġilda, hakk, sensazzjoni ta' hruq, joħorgu l-ponot (sinjali ta' disturbi fil-ġilda).
- Uġiġ qawwi fl-addome, demm fir-rimettar, fl-ippurgar jew fl-awrina, l-ippurgar ikun iswed (sinjali ta' disturbi gastrointestinali).
- Tnaqqis sever f'kemm tagħmel awrina, ihossok bil-ghatx (sinjal ta' disturbi fil-kliewi).
- Thossox ma tiflaħx (nawsja) bid-dijarea u bir-rimettar, uġiġ fl-addome jew deni (sinjali ta' disturbi fl-imsaren).
- Uġiġ ta' ras qawwi, dghufija jew paralizi tar-riglejn u d-dirghajn jew il-wieċċ, tbat biex titkellem, telf mis-sensi f'salt wieħed (sinjali ta' disturbi tas-sistema nervuża bħall-fsada jew nefha fl-ghadlam tar-ras/fil-mohħ).
- Ĝilda pallida, thoss l-għeja u qtugħi ta' nifs u jkollok awrina skura (sinjali ta' livelli baxxi ta' ċelluli ħomor tad-demm).
- Uġiġ f'għajnejk, jew il-vista tiegħek tmur lura, fsada fl-ġħajnejn.
- Uġiġ f'genbek jew tbat biex timxi.
- Swaba ta' saqajk u ta' jdejk immen nim jew keshin (sinjali tas-sindrome ta' Raynaud).
- Infjammazzjoni f'daqqa tal-ġilda u ħmura (sinjali ta' infelazzjoni fil-ġilda msejħha ċellulite).
- Tbatija biex tisma'.
- Dghju fija fil-muskoli u spażmi b'ritmu tal-qalb anormali (sinjali ta' bidla fl-ammont ta' potassium fid-demm tiegħek).
- Tbengħil.
- Uġiġ fl-istonku u jhossok ma tiflaħx (nawsja).
- Spażmi fil-muskoli bid-den, awrina hamra fil-kannella, uġiġ jew dghufija fil-muskoli tiegħek (sinjali ta' disturb fil-muskoli).
- Ugiġ pelviku xi kultant flimkien ma' nawżea u rimettar bi fsada vaġinali mhux mistennija, sensazzjoni ta' sturdament jew ħass hażin minħabba tnaqqis fil-pressjoni tad-demm (sinjali ta' disturb fl-oħriji jew fil-ġuf tiegħek).
- Nawsja, qtugħi ta' nifs, taħbi tal-qalb irregolari, awrina mċajpra, għeja u/jew skumdità fil-ġġogi b'rabbta ma' riżultati tal-laboratorju mhux normali (eż. livelli għoljin ta' potassju, aċċidu uriku u kalċju fid-demm u livelli baxxi ta' fosfru).

Mhux magħruf (frekwenza ma tistax tīgħi stmati mid-data disponibbli):

- Il-kombinazzjoni ta' raxx qawwi u miflurx, li thossox ma tiflaħx, deni, livell għoli ta' certi ċelloli bojod tad-demm jew ġilda jew għajnejn sofor (sinjali ta' suffejra) ma' qtugħi ta' nifs, uġiġ fis-sider / skonfort, tnaqqis sever tal-awrina u thossox bil-ghatx eċċ (sinjali marbuta mal-kura tar-reazzjoni allerġika).
- Insuffiċjenza kronika tal-kliewi.

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

Effetti sekondarji oħra jistgħu jinkludu:

Effetti sekondarji komuni ħafna (jista' jaffetwa iktar minn pazjent wieħed minn kull 10):

- Uġiġ ta' ras jew iħossok ghajjen/a.
- Tqalligh (newsja), iħossok ma tiflaħx (rimettar), dijarrea jew indigistjoni.
- Raxx.
- Bugħawwieġ, uġiġ fil-muskoli, fil-ġogi jew fl-ġħadam, waqt li qed tieħu t-trattament b'imatinib jew wara li tkun waqaft tieħu imatinib
- Nefha fl-ġħajnejn jew fl-ġhekiesi.
- Żieda fil-piż.

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

Effetti sekondarji komuni (jista' jaffetwa sa pazjent wieħed minn kull 10):

- Anoressija, nuqqas fil-piż jew tibdil fis-sens tat-togħma.
- Thossok sturdut jew mingħajr saħħa.
- Diffikultà biex torqod (insomnja).
- Żieda fid-dmugħ bil-ħakk, hmura u nefha (konguntivite), ghajnejn idemmghu jew viżjoni mċajpra.
- Tinfarag.
- Uġiġ jew nefha fl-addome, gass fl-istonku ħruq ta' stonku jew stitikezza.
- Hakk.
- Jihfieflek jew jaqalek xaghrek b'mod mhux tas-soltu.
- Tnemnim tal-idejn jew is-saqajn.
- Ulċeri fil-ħalq.
- Uġiġ u nefha fil-ġogi.
- Halq xott, ġilda xotta jew l-ghajn tinhass xotta.
- Żieda jew tnaqqis fis-sensittività tal-ġilda.
- Fwawar tas-shana, dehxiet jew hrugħ ta' gharaq matul il-lejl.

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

Mħux magħruf (il-frekwenza ma tistax tiġi stmati mid-dejta disponibbi):

- Hmura u/jew nefha tal-pala tal-idejn u tal-qiegħ tas-saqajn li magħhom jista' jkollok sensazzjoni ta' tingiż u uġiġ ta' hrugħ.
- Dewmien fir-rata li biha tfal u żgħażaq jikbru.
- Rikorrenza (riattivazzjoni) tal-infezzjoni tal-epatite B meta kellek l-epatite B fil-passat (infezzjoni fil-fwied).

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif tahżen Imatinib Teva B.V.

Żomm din il-mediċina fejn ma tidħirx u ma tintlaħhaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna li tidher bhala JIS. Id-data ta' skadenza tirreperi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina m'għandek hazna specjal.

M'għandek tuża pakkett li jkun bil-hsara jew juri sinjali ta' tbagħbis.

M'għandek tħalli xi mediċini permezz ta' dranaġġ jew skart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tħalli xi mediċini li m'għad x-ġħad tuża. Dawn il-miżuri jgħinu jipproteġu l-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fish Imatinib Teva B.V.

- Is-sustanza attiva hi imatinib mesilate.
- Kull kapsula ta' Imatinib Teva B.V. fiha 400 mg imatinib (bħal mesilate).
- Is-sustanzi mhux attivi huma mannitol, crospovidone, magnesium stearate u silica colloidal anhydrous
- Il-kisja tal-pillola hija magħmula minn gelatin, titanium dioxide (E171), iron oxide yellow (E172) u iron oxide red (E172). L-inika hija magħmula minn shellac, iron oxide black (E172) and propylene glycol.

Kif jidher Imatinib Teva B.V. u l-kontentut tal-pakkett

Kapsuli orangjo mhux trasparenti b'marka sewda 7630 fuq il-korp tal-kapsula u TEVA immarkata sewda fuq għatu tal-kapsula. Il-kontenut tal-kapsula huwa trab granulat abjad għal isfar ċar.

It-tul tal-kapsula huwa minn 23.0 mm sa 23.6 mm u l-wisa 'hija 8.53 mm.

Imatinib Teva B.V. 400 mg kapsuli iebsin huma disponibbli f'pakketti ta' 30 jew 90 kapsuli iebsin f'folji. Imatinib Teva B.V. 400 mg kapsuli iebsin huma disponibbli f'pakketti ta' daqs ta' 30x1 jew 90x1 kapsuli iebsin f'folji ta' doża waħda perforati.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Netherlands

Manifattur
Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Hungary

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG
United Kingdom

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29, c.p. 305, 74770
Opava-Komarov
Czech Republic

TEVA PHARMA, S.L.U.
C/C, n. 4, Polígono Industrial Malpica
50016 Zaragoza
Spain

Merckle GmbH
Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm

Germany

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80, 31-546 Krakow
Poland

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5,
2031GA Haarlem
Netherlands

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Croatia

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġibok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq.

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасиотикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 0203

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG,
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 0070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland
ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 02 89 17 98 1

Kύπρος
Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija
UAB “Sicor Biotech” filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika
TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 26 79 11

Suomi/Finland
ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom
Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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