

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Imatinib Teva 100 mg pilloli miksija b'rita
Imatinib Teva 400 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Imatinib Teva 100 mg pilloli miksija b'rita

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

Imatinib Teva 400 mg pilloli miksija b'rita

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Imatinib Teva 100 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita f'għamla tonda ta' kulur oranġjo fil-kannella, b'ferq fuq naħa waħda. Il-pillola hi intaljata b'IT u 1 fuq kull naħa tal-ferq. Id-dijametru tal-pillola miksija b'rita hu ta' bejn wiehded u ieħor 9 mm.

Il-pillola tista' tinqasam f'dożijiet indaqs

Imatinib Teva 400 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita f'għamla oblung ta' kulur isfar skur sa oranġjo fil-kannella, b'sinjal imnaqqax fuq naħa waħda. Il-pillola hi mnaqqxa b'“IT” u “4” fuq kull naħa tas-sinjal imnaqqax. It-tul tal-pillola miksija b'rita hu ta' madwar 20 mm u l-wisa' hi ta' madwar 10 mm.

Il-pillola tista' tinqasam f'dożijiet indaqs.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Imatinib Teva huwa indikat għall-kura ta'

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

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

Imatinib Teva hu indikat għall-

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Imatinib Teva 100 mg pilloli miksija b'rita

Għal dozi ta' 400 mg jew aktar (ara d-dożaġġ rakkomandat hawn taht) teżisti pillola miksija b'rita ta' 400 mg.

Imatinib Teva 400 mg pilloli miksija b'rita

Għal dozi oħra minbarra 400 mg u 800 mg (ara d-dożaġġ rakkomandat hawn taht) hemm disponibbli pillola ta' 100 mg.

Pożoloġija fil-każ ta' pazjenti adulti b'CML

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

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

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

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

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

Požoloġija għal-CML fit-tfal

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

M'hemmx esperjenza bil-kura ta' tfal li għadhom m'għalqux is-sentejn.

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

Požoloġija għall-Ph+ ALL f'pazjenti adulti

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

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

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

Požoloġija għall-Ph+ ALL fit-tfal

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

Požoloġija għal MDS/MPD

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

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

Požoloġija għal HES/CEL

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

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

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

Požoloġija għal GIST

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

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

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

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

Požoloġija għal DFSP

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

Tibdil tad-doża minhabba effetti avversi

Effetti avversi mhux ematoloġiċi

Jekk ikun hemm reazzjoni avversa, mhix ematoloġika, severa minhabba l-użu ta' imatinib, il-kura għandha titwaqqaf sakemm dan l-effett jgħaddi. Wara, il-kura tista' terġa' tinbeda kif jixraq, dejjem skont kemm kien qawwi fil-bidu l-każ.

Jekk ikun hemm żieda fil-livelli ta' bilirubin għal $> 3 \times$ l-oġġla limitu istituzzjonali tan-normal (institutional upper limit of normal: IULN) jew tat-transaminases tal-fwied għal $> 5 \times$ l-IULN, imatinib m'għandux jingħata sakemm il-livell tal-bilirubin jinżel lura għal $< 1.5 \times$ l-IULN u dak ta' transaminase għal $< 2.5 \times$ l-IULN. Meta l-livelli jinżlu, imatinib jista' imbagħad jitkompla b'doża ta' kuljum imnaqqsa. Fl-adulti d-doża għandha titnaqqas minn 400mg għal 300mg 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 ematoloġiċi avversi

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

Tibdil fid-doża meta jkun hemm newtropsenja u trombocitopenja:

HES/CEL (doża tal-bidu 100 mg)	ANC < $1.0 \times 10^9/l$ u/jew plejtlets < $50 \times 10^9/l$	1. Waqqaf imatinib sakemm l-ANC $\geq 1.5 \times 10^9/l$ u l-plejtlets $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Erga ibda t-trattament b'imatinib bid-doża ta' qabel (i.e. qabel ir-reazzjoni avversa severa).
CML fil-faži kronika, MDS/MPD u GIST (doża tal-bidu 400 mg) HES/CEL (b'doża ta' 400 mg)	ANC < $1.0 \times 10^9/l$ u/ jew plejtlets < $50 \times 10^9/l$	1. Waqqaf imatinib sakemm l-ANC $\geq 1.5 \times 10^9/l$ u l-plejtlets $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Erga ibda l-kura b'imatinib bid-doża ta' qabel (i.e. qabel ir-reazzjoni avversa severa). 3. Fil-każ li l-ANC jerga' < $1.0 \times 10^9/l$ u/jew il-plejtlets < $50 \times 10^9/l$, erga irrepiti Nru. 1 u erga ibda imatinib b'doża mnaqqsa ta' 300 mg.
CML fil-faži kronika pedjatrika (f'doża ta' 340 mg/m ²)	ANC < $1.0 \times 10^9/l$ u/jew plejtlits < $50 \times 10^9/l$	1. Waqqaf imatinib sakemm l-ANC $\geq 1.5 \times 10^9/l$ u l-plejtlits $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Erga' ibda l-kura b'imatinib bid-doża ta' qabel (i.e. qabel ir-reazzjoni severa avversa). 3. Fil-każ li l-ANC jerga' ANC < $1.0 \times 10^9/l$ u/jew plejtlits < $50 \times 10^9/l$, irrepiti stadju 1 u erga' ibda b'imatinib f'doża ridotta ta' 260 mg/m².
CML fil-faži aċċelerata u blast crisis u Ph+ ALL (doża tal-bidu ta' 600 mg)	^a ANC < $0.5 \times 10^9/l$ u/jew plejtlits < $10 \times 10^9/l$	1. Ara jekk iċ-ċitopenja hiex relatata mal-lewkimja (permezz ta' aspirat mill-mudullun jew bijospija). 2. Jekk iċ-ċitopenja ma tkunx relatata mal-lewkimja, naqqas id-doża ta' imatinib għal 400 mg. 3. Jekk iċ-ċitopenja tippersisti għal ġimagħtejn, erga' naqqas għal 300 mg. 4. Jekk iċ-ċitopenja tippersisti għal 4 ġimgħat u għadha mhix relatata ma' lewkimja, waqqaf imatinib sakemm l-ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ u l-plejtlits $\geq 20 \times 10^9/l$, imbagħad kompli bit-trattament b'doża ta' 300 mg.
Faži aċċelerata ta' CML u blast crisis fit-tfal	^a ANC < $0.5 \times 10^9/l$ u/jew	1. Iċċekkja jekk iċ-ċitopenja hiex relatata mal-lewkimja

(doża inizjali ta' 340 mg/m ²)	plejtlits < 10 x 10 ⁹ /l	(aspirat tal-mudullun jew bijopsija). 2. Jekk iċ-ċitopenija mhix marbuta ma' lewkimja, naqqas id-doża ta' imatinib għal 260 mg/m ² . 3. Jekk iċ-ċitopenija tippersisti għal ġimagħtejn, naqqas id-doża aktar għal 200 mg/m ² . 4. Jekk iċ-ċitopenija tippersisti għal 4 ġimgħat u għadha mhix relatata ma' lewkimja, waqqaf imatinib sakemm l-ANC ≥ 1 x 10 ⁹ /l u l-plejtlits ≥ 20 x 10 ⁹ /l, imbagħad kompli bit-trattament b'200 mg/m ² .
DFSP (doża ta' 800 mg)	ANC < 1.0 x 10 ⁹ /l u/jew plejtelets < 50 x 10 ⁹ /l	1. Waqqaf imatinib sakemm l-ANC ≥ 1.5 x 10 ⁹ /l u l-plejtelets ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Erġa ibda l-kura b'imatinib b'600 mg. 3. Fil-każ li l-ANC jerga' < 1.0 x 10 ⁹ /l u/jew il-plejtelets < 50 x 10 ⁹ /l, erġa irrepeti Nru. 1 u erġa ibda imatinib b'doża mnaqqsa ta' 400 mg.
ANC = Għadd assolut ta' newtrofils (absolute neutrophil count) ^a li sseħħ wara mill-anqas xahar mill-bidu tal-kura		

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

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

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' imatinib fit-tfal b'MDS/MPD, DFSP, GIST u HES/CEL li għandhom inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati waqt provi kliniċi. Dejta disponibbli bħal issa hi 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 ħafif, moderat jew sever għandhom jingħataw l-anqas doża rakkomandata ta' 400 mg kuljum. Id-doża tista' titnaqqas jekk il-pazjent ma jkunx jiflaħ għaliha (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8 u 5.2).

Klassifika ta' fwied li ma jkunx jaħdem normali:

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

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

AST = aspartate aminotransferase

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 għaliha. Jekk jifilhu għaliha, id-doża tista' tiżdied jekk ikun hemm nuqqas ta' effikaċja (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Anzjani

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

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. Doži ta' 400 mg jew 600 mg għandhom jingħataw darba kuljum, filwaqt li doża ta' 800 mg kuljum għandha tingħata bħala 400 mg darbtejn kuljum, filgħodu u filgħaxija.

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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

L-użu fl-istess żmien, ta' imatinib ma' prodotti mediċinali li jinduċu is-CYP3A4 (eż., dexamethasone,

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

Ipotirojdiżmu

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

Epatotossicità

Il-metaboliżmu 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-demem periferiku u enzimi tal-fwied għandhom ikunu monitorati bir-reqqa (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8, u 5.2). Għandu jingħad li pazjenti b'GIST jista' jkollhom metastazi epatika li tista' twassal għal indeboliment tal-fwied.

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

Retenzjoni ta' fluwidi

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

Pazjenti b'mard tal-qalb

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

F'pazjenti b'sindrome iperezinofilika (HES) b'infiltrazzjoni okkulta ta' ċelloli HES fi ħdan il-mijokardijum, każijiet iżolati ta' xokk kardjoġeniku/disfunzjoni tal-ventrikolu tax-xellug ġew assoċjati ma' degranulazzjoni ta' ċelloli HES hekk kif pazjenti bdew terapija b'imatinib. Il-kondizzjoni kienet rappurtata bħala reversibbli meta ingħataw sterojdi b'mod sistemiku, miżuri ta' support ċirkulatorju, 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-gene PDGFR jistgħu jkunu assoċjati ma' livelli għoljin ta' eżinofils. Stima minn speċjalista kardjologu, ekokardjogramma u kejl tat-troponin fis-serum għandhom għaldaqstant ikunu konsidrati f'pazjenti b'HES/CEL, u f'pazjenti b'MDS/MPD assoċjati ma' livelli għolja ta' eżinofils qabel ma' jingħata imatinib. Jekk xi wiehed minnhom ikun anormali, segwi flimkien ma' speċjalista kardjologu u l-użu profilattiku ta' sterojdi sistemiċi (1-2 mg/kg) għal ġimgha jew ġimghatejn flimkien ma' imatinib għandu jkun konsidrat meta tinbeda t-terapija.

Emorraġija gastrointestinali

Fl-istudju f'pazjenti b' GIST li ma jistax jitneħħa b'operazzjoni u/jew li huwa metastatiku, emorraġiji gastrointestinali u fit-tumur kienu rappurtati (ara sezzjoni 4.8). Mit-tagħrif disponibbli, ma 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' emorraġġi f'pazjenti li jsofru minn GIST. Peress li żieda fil-vaskularit 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 irrappurtata ektazja vaskulari tal-antrum tal-istonku (GAVE - *gastric antral vascular ectasia*), kawża rari ta' emorraġġja gastro-intestinali (ara sezzjoni 4.8). Meta meħtieġ, jista' jiġi kkunsidrat twaqqif tal-kura b'Imatinib Teva.

Sindromu tad-diżintegrazzjoni tat-tumur

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

Riattivazzjoni tal-epatite B

Sehħet riattivazzjoni tal-epatite B f'pazjenti li huma portaturi kroniċi ta' dan il-virus wara li dawn il-pazjenti rċevew inibituri ta' tyrosine kinase BCR-ABL. Xi każijiet irriżultaw f'insuffiċjenza akuta tal-fwied jew f'epatite fulminanti li jwasslu għal trapjant tal-fwied jew għal riżultat fatali.

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

Fototossiċità

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

Mikroanġjopatija trombotika

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

Testijiet tal-laboratorju

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

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

F'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi, l-esponiment fil-plażma ta' imatinib jidher li jkunu oġhla minn dak f'pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali, probabbli minhabba livell għoli fil-plażma ta' alpha-acid

glycoprotein (AGP), proteina li tintrabat ma' imatinib, f'dawn il-pazjenti. Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi għandhom jingħataw l-aktar doża baxxa fil-bidu. Pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi għandhom ikunu kurati b'attenzjoni. Id-doża tista' titnaqqas jekk ma jkunux jifilhu għaliha (ara sezzjoni 4.2 u 5.2).

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

Popolazzjoni pedjatrika

Kienu rrapportati każijiet ta' dewmien fir-rata li biha ikunu qed jikbru tfal u preadolescenti mogħtija imatinib. Fi studju ta' osservazzjoni fil-popolazzjoni pedjatrika b'CML, kien irrappurtat tnaqqis statistikament sinifikanti (imma ta' rilevanza mhux ċerta klinikament) fil-punteġġi ta' devjazzjoni standard tat-tul medju wara 12 u 24 xahar ta' trattament f'żewġ sottogruppi żgħar irrISPettivament mill-istat ta' pubertà jew sess. Huwa rrakkomandat li wieħed josserva mill-qrib ir-rata li biha jkunu qed jikbru t-tfal meta jingħataw trattament b'imatinib (ara sezzjoni 4.8).

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

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

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

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

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

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

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

Minhabba zieda fir-riskji magħrufa ta' fsada flimkien mal-użu ta' imatinib (eż. emorragija), pazjenti li

jkollhom b'zonn ta' mediċini li jaħdmu kontra s-sistema tal-koagulazzjoni għandhom jirċievu heparin jew fil-forma standard jew b'ħala heparin li jkollha piż molekulari baxx, minflok derivattivi ta' coumarin b'ħal warfarin.

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

In-vitro, imatinib jimpedi paracetamol O-glucuronidation b'valur K_i ta' 58.5 mikromol/l. Din l-inibizzjoni ma gietx osservata in vivo wara l-ġoti ta' imatinib 400 mg u paracetamol 1000 mg. Dożi oġġla ta' imatinib u paracetamol ma għewx studjati.

Għaldaqstant għandha tintuża kawtela meta jkun qed jintużaw dożi għoljin ta' imatinib u paracetamol flimkien.

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

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

Tqala

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

Treddigh

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

Fertilità

Fi studji mhux kliniċi, il-fertilità f'firien irġiel u nisa ma kenitx affettwata, minkejja li kienu osservati effetti fuq il-parametri riproduttivi (ara sezzjoni 5.3). Ma sarux studji fuq pazjenti mogħtija 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 jiġu avżati li jista' jkollhom effetti oħra mhux mixtieqa, bħal sturdament, vista mċajpra jew nuqqas ta' rqaq waqt il-kura b'imatinib. Għaldaqstant, għandu jkun rakkomandat li dejjem tintuża l-kawtela waqt is-sewqan jew waqt xi thaddim ta' magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

Fi provi kliniċi b'CML, it-twaqqif tal-mediċina minħabba reazzjonijiet avversi tal-mediċina kienu osservati f'2.4% tal-pazjenti li jkunu għadhom kif ġew dijanjostikati, 4% tal-pazjenti fil-fażi kronika avvanzata wara li falliet terapija b'interferon, 4% tal-pazjenti fil-fażi 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-mediċina f'4% tal-pazjenti.

Ir-reazzjonijiet avversi kienu simili fl-indikazzjonijiet kollha, bl-eċċezzjoni ta' tnejn. Kien hemm aktar

majelosuppressjoni f'pazjenti b'CML milli f'GIST, probabbli minħabba l-marda nnifisha. Fl-istudju f'pazjenti b' GIST li ma jistax jitneħħa b'operazzjoni u/jew li huwa metastatiku 7 (5%) tal-pazjenti hassew CTC grad 3/4 fsada GI (3 pazjenti), fsada fit-tumur (3 pazjenti) jew it-tnejn (pazjent 1). Il-post fejn kienu it-tumuri GI jista' jkun il-kawża tal-fsada (ara sezzjoni 4.4). GI u fsada tat-tumur jistgħu jkunu serji u kulltant jwasslu għall-mewt. Fiż-żewġ każijiet, l-aktar effett avvers relatat mal-mediċina li kien rappurtat ($\geq 10\%$) kienu tqallih hafif, rimettar, dijarrea, uġiġh addominali, għejja, majalgja, bughawwieġ u raxx. Edimi suprfiċjali kienu sejbiet komuni fl-istudji kollha u kienu deskritti l-aktar mad-dawra tal-għajnejn jew fir-riġlejn. Madankollu, dawn l-edemi rarament kienu severi u jistgħu jkunu maniġġjati b'dijuretiċi, miżuri ta' support oħrajn jew billi titnaqqas id-doża 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-dem. Meta wiehed iqis id-database limitata dwar is-sigurtà, l-avvenimenti avversi rrapportati s'issa fit-tfal huma konsistenti mal-profil magħruf tas-sigurtà f'pazjenti adulti b'Ph+ ALL. Id-database dwar is-sigurtà għat-tfal b'Ph+ALL hija limitata ħafna minkejja li ma ġewx identifikati problemi godda dwar is-sigurtà.

Reazzjonijiet avversi varji bħall-effużjoni fil-plewra, axxite, edima pulmonari u żieda mghaġġla tal-piż b'edima superfiċjali jew mingħajra tista' tkun deskritta b'mod kollettiv bħala "retenzjoni ta' fluwidi". Dawn ir-reazzjonijiet normalment jistgħu jiġu maniġġjati b'dijuretiċi 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 għadd kumpless ta' kondizzjonijiet bħall-effużjoni fil-plewra, insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, u insuffiċjenza tal-kliwi. Ma kienx hemm riżultati ta' sigurtà speċjali fi provi kliniċi pedjatriċi.

Reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi li ġew irrapportati aktar minn darba huma elenkati fil-tabella li ġejja, skont is-sistema jew l-organi li jaffettwaw u skont il-frekwenza tagħhom. Il-kategoriji tal-frekwenzi huma

definiti bl-użu ta' din il-konvenzjoni li jmiss: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

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

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

Tabella 1 Sommarju f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Mhux komuni	Herpes zoster, herpes simplex, nasofaringite, pulmonite ¹ , sinužite, ċellulite, infezzjoni tan-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju, influwenza, infezzjoni tal-passaġġ tal-awrina, gastro-enteretite, sepsis
Rari	Infezzjoni tal-fungu
Mhux magħruf	Emorraġija mit-tumur/nekrozi tat-tumur*
Mhux magħruf	Riattivazzjoni tal-epatite B*
Disturbi fis-sistema immuni	
Mhux magħruf	Xokk anafilattiku*
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inkluzi ċesti u polipi)	
Rari	Sindromu tad-diżintegrazzjoni tat-tumur
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Komuni ħafna	Newtropsenja, tromboċitopenja, anemija
Komuni	Panċitopenja, newtropsenja bid-deni
Mhux komuni	Tromboċitemija, limfopenja, dipressjoni tal-mudullun, eżinofolja, limfadenopatija
Rari	Anemija emolitika, mikroangjopatija trombotika
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Komuni	Anoressija
Mhux komuni	Ipokalimija, żieda fl-aptit, ipofosfatemija, nuqqas ta' aptit, deidrazzjoni, gotta, iperuricemija, iperkalcimija, iperglicimija, iponatrimija
Rari	Iperkalimija, ipomagneżimja
Disturbi psikjatriċi	
Komuni	Nuqqas ta' rqad
Mhux komuni	Dipressjoni, tnaqqis fil-libido, ansjetà
Rari	Stat konfużjonali
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni ħafna	Ugħiġ ta' ras ²
Komuni	Sturdament, paresteżija, tibdil tat-togħma, ipoesteżija
Mhux komuni	Emigranja, nġhas, sinkope, newropatija periferali, tixkil fil-memorja, xjatika, sindrome tas-sieq irrekwieta, tregħid, emorraġija ċerebrali
Rari	Żieda fil-pessjoni ta' ġol kranju, konvulżjonijiet, nevrile ottika
Mhux magħruf:	Edima ċerebrali*
Disturbi fl-ghajnejn	
Komuni	Edema ta' ħabbet il-ghajn, żieda fid-dmugħ, emorraġija tal-konguntiva, konguntivite, ghajn tinħass xotta, vista mċajpra
Mhux komuni	Irritazzjoni tal-ghajnejn, ugħiġ fl-ghajnejn, edema orbitali, emorraġija fl-isklera, emorraġija fir-retina, blefarite, edema makulari
Rari	Katarretti, glawkoma, papilledema
Mhux magħruf	Emorraġija fil-vitriju*
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
Mhux komuni	Vertiġini, tinnitè, telf ta' smigħ

Disturbi fil-qalb	
Mhux komuni	Palpitazzjonijiet, takikardja, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb ³ , edema fil-pulmun
Rari	Arritmija, fibrillazzjoni atrijali, attack tal-qalb, infart mijokardjaku, angina pectoris, effużjoni perikardjali
Mhux magħruf	Perikardite*, tamponade kardijaku*
Disturbi vaskulari⁴	
Komuni	Fwawar, emorraġija
Mhux komuni	Pressjoni għolja, ematoma, ematoma subdurali, kesha periferali, pressjoni baxxa, fenomenu ta' Raynaud
Mhux magħruf	Trombozi/emboliżmu*
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	
Komuni	Qtuġ ta' nifs, epistassi, sogħla
Mhux komuni	Effużjoni fil-plewra ⁵ , uġiġ fil-faringi u fil-laringi, faringite
Rari	Uġiġ fil-plewra, fibrozi fil-pulmun, pressjoni għolja fil-pulmun, emorraġija fil-pulmun
Mhux magħruf	Insuffiċjenza respiratorja akuta ¹¹ *, marda tal-interstizju tal-pulmun*
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni ħafna	Dardir, dijarea, rimettar, dispepsja, uġiġ fl-addome ⁶
Komuni	Gass fl-istonku, nefha fl-addome, ittella' mill-istonku, stitikezza, ħalq xott, gastrite
Mhux komuni	Stomatite, ulċeri fil-ħalq, emorraġija gastro-intestinali ⁷ , tifwieq, melena, esofagite, axxite, ulċera fl-istonku, rimettar tad-demem, kejlite, disfagġja, pankreatite
Rari	Kolite, iljus, marda tal-infjammazzjoni tal-imsaren
Mhux magħruf	Ileus/imblukkar tal-imsaren*, titqib gastro-intestinali*, divertikulite*, ektazja vaskulari tal-antrum tal-istonku (GAVE)*
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Komuni	Żieda fl-enzimi epatiċi
Mhux komuni	Iperbilirubinemija, epatite, suffejra
Rari	Insuffiċjenza epatika ⁸ , nekrozi epatika
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
Komuni ħafna	Edema mad-dawra tal-ġhajnejn, dermatite/ekżema/raxx
Komuni	Ħakk, edema fil-wieċ, ġilda xotta, ħmura, alopeċja, tgħereq ħafna matul il-lejl, reazzjoni ta' fotosensittività
Mhux komuni	Raxx bil-ponot, kontużjoni, żieda fl-ġharaq, urtikarja, ekkimozi, titbenġel malajr, ipotrikozi, ipopigmentazzjoni tal-ġilda, dermatite esfoljattiva, onikoklaži, follikulite, tikkek ħomor fil-ġilda, psorajizi, purpura, iperpigmentazzjoni tal-ġilda, joħorġu l-imsiemer, pannikulite ¹²
Rari	Dermatozi 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, pustulozi ekzantematuża mifruxa akuta (AGEP), pemfigu*
Mhux magħruf	Sindrome ta' eritrodisasteżija palmoplantari*, keratozi lichenoid*, lichen planus*, nekrolisi tossika tal-epidermide*, raxx ikkawżat mill-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS - drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)*, pseudoporfirja*
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni ħafna	Spažmi fil-muskoli u bughawwieġ, uġiġ muskuloskeletalri inklużi mijalġja ⁹ , artralġja, u uġiġ fl-ġhadam ¹⁰
Komuni	Nefha fil-ġogi
Mhux komuni	Ebusija fil-ġogi u l-muskoli, osteonekrosi*
Rari	Dgħufija muskolari, artrite, rabdomijolizi/mijopatija
Mhux magħruf	Ittardjar fit-tkabbir tat-tfal*

Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja	
Mhux komuni	Ugħigh renali, demm fl-awrina, insuffiċjenza renali akuta, žieda fil-frekwenza tal-awrina
Mhux magħruf	Insuffiċjenza kronika tal-kliwi
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
Mhux komuni	Ginekomastja, funzjoni ħażina tal-erezzjoni, menorraġja, mestrwazzjoni irregolari, funzjoni sesswali ħażina, ugħigh fir-ras tal-beżżula, tkabbir tas-sider, edema fl-iskrotu
Rari	Corpus luteum emorraġiku/ċesta tal-ovarji emorraġika
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni ħafna	Ritenzjoni ta' fluwidi u edema, għeja
Komuni	Dgħufija, deni, anasarca, dehxi, tregħid
Mhux komuni	Ugħigh fis-sider, thossok ma tflahx
Investigazzjonijiet	
Komuni ħafna	Žieda fil-piż
Komuni	Tnaqqis fil-piż
Mhux komuni	Kreatinina fid-demm tiżdied, creatine phosphokinase fid-demm jiżdied, lactate dehydrogenase jiżdied, alkaline phosphatase fid-demm jiżdied
Rari	Amylase fid-demm jiżdied

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Riattivazzjoni tal-epatite B

Riattivazzjoni tal-epatite B ġiet irrappurtata f'assoċjazzjoni ma' BCR-ABL TKIs. Xi każijiet irriżultaw f'insuffiċjenza akuta tal-fwied jew f'epatite fulminanti li jwasslu għal trapjant tal-fwied jew għal riżultat fatali (ara sezzjoni 4.4).

Anormalitajiet fit-testijiet tal-laboratorju

Ematoloġija

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

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

Bijokimika

Żieda qawwija fil-livelli ta' transaminases ($< 5\%$) jew ta' 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 wiehed u ieħor, ġimgha). Il-kura kellha titwaqqaf għal kollox, minhabba abnormalitajiet fit-testijiet tal-laboratorju fuq il-funzjoni tal-fwied, f'inqas minn 1% tal-pazjenti b'CML. F'pazjenti b'GIST (studju B2222), żiediet ta' 6.8% tal-grad 3 jew 4 ALT (alanine aminotransferase) u żiediet ta' 4.8% ta' grad 3 jew 4 AST (aspartate aminotransferase) kienu evidenti. Iż-żieda fil-bilirubin kienet taħt 3%.

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Esperjenza b'doži oġhla mid-doża terapewtika rrakkomandata hija limitata. Każi iżolati ta' doża eċċessiva b'imatinib kienu rappurtati b'mod spontanju u fil-letteratura. F'każ ta' doża eċċessiva l-pazjent għandu jiġi osservat u kura sintomatika xierqa għandha tingħata. Ġeneralment ir-riżultat irrappurtat f'dawn il-każijiet kien "mar għall-aħjar" jew "fieg". Każijiet li kienu rappurtati fuq firxa ta' doži differenti kienu kif ġej:

Popolazzjoni adulta

1200 mg sa 1600 mg (tul ta' żmien ivarja minn jum 1 sa 10 ijiem): Nawsja, rimettar, dijarea, raxx,

eritema, edima, nefha, ghejja, spażmi fil-muskoli, tromboċitopenija, panċitopenija, uġiġh fl-addome, uġiġh ta' ras, nuqqas t'aptit.

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

6400 mg (doża waħda): Każ wiehed irrappurtat fil-letteratura ta' pazjent wiehed li sofra minn nawsja, rimettar, uġiġh fl-addome, deni, nefha fil-wiċċ, għadd imnaqqas ta' newtrofils, żieda fit-transaminases 8 g sa 10 g (doża waħda): Rimettar u uġiġh gastrointestinali kienu rrappurtati.

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Effetti farmakodinamiċi

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

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

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

Studji kliniċi fil-lewkimja majelojd kronika

L-effikaċja ta' imatinib hija bbażata fuq ir-rati ta' rispons globali ematoloġiċi u ċitogenetiċi u sopravivenza mingħajr avvanz. Bl-eċċezzjoni ta' CML fil-fażi kronika li tkun għada kif ġiet

dijanostikata, ma hemmx provi b'kontroll li juru xi benefiċċju mill-aspett kliniku, b'hal xi titjib fis-sintomi li għandhom x'jaqsmu mal-marda jew xi żieda fis-sopravivenza.

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

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

Il-fażi I-kronika, li tkun għada kif giet dijanostikata

Dan l-istudju ta' fażi III qabbel il-kura b' imatinib waħdu mal-kura b'taħlita ta' interferon-alpha (IFN) u cytarabine (Ara-C) flimkien. Dawk il-pazjenti li wrew nuqqas ta' rispons għall-kura (nuqqas ta' rispons ematoloġiku sħiħ (CHR) mas-6 xahar, numru ta' ċelluli bojod li jkun qed jiżdied, l-ebda rispons ċitogenetiku sinifikanti (MCyR) sar-24 xahar), jew li ma baqgħux jirrispondu għall-kura daqs kemm kienu fil-bidu (telfien ta' CHR jew ta' MCyR), jew li wrew intolleranza qawwija għall-kura, tħallew jaqilbu minn tip ta' trattament għall-ieħor. F'dawk li ħadu imatinib, id-doża kienet ta' 400 mg kuljum. F' dawk li ħadu IFN, il-pazjenti kienu kurati b'doża mira ta' IFN ta' 5 MIU/m²/jum, taht il-ġilda, flimkien ma' Ara-C 20 mg/m²/jum, taht il-ġilda, għal 10 ijiem/xahar.

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

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

(Ir-rati tal-aħjar rispons)	Imatinib n=553	IFN+Ara-C n=553
Rispons ematoloġiku		
n (%) tar-rata ta' CHR [CI ta' 95%]	534 (96.6%)* [94.7%, 97.9%]	313 (56.6%)* [52.4%, 60.8%]
Rispons ċitogenetiku		
n (%) ta' Rispons maġġuri [CI ta' 95%]	490 (88.6%)* [85.7%, 91.1%]	129 (23.3%)* [19.9%, 27.1%]
n (%) ta' CyR shih	456 (82.5%)*	64 (11.6%)*
n (%) ta' CyR parzjali	34 (6.1%)	65 (11.8%)
Rispons molekulari**		
Rispons maġġuri fit-12-il xahar (%)	153/305=50.2%	8/83=9.6%
Rispons maġġuri fir-24 xahar (%)	73/104=70.2%	3/12=25%
Rispons maġġuri fl-84 xahar (%)	102/116=87.9%	3/4=75%
* p< 0.001, test eżatt ta' Fischer ** perċentwali tar-rispons molekulari huma bbażati fuq il-kampjuni disponibbli Kriterji ta' rispons ematoloġiku (ir-risponsi kollha jridu jkunu kkonfermati wara ≥ 4 ġimghat): WBC < 10 x 10⁹/l, plejtlit < 450 x 10⁹/l, majeloċita+metamajeloċita < 5% fid-demmm, l-ebda blasts u promajeloċiti fid-demmm, bażofili < 20%, l-ebda involviment 'l barra mill-mudullun. Kriterji ta' rispons ċitogenetiku: shih (0% ta' metafasiġiet Ph+), parzjali (1-35%), minuri (36-65%) jew minimu (66-95%). Reazzjoni ta' importanza (0-35%) tiġbor flimkien kemm risponsijiet shaħ kif ukoll dawk parzjali. Kriterji ta' rispons molekulari maġġuri: fid-demmm periferali tnaqqis ta' ≥ 3 <i>logaritmi</i> fl-ammont ta' traskritti Bcr-Abl (imkejja b'assay ta' reverse transcriptase kwantitattiv li jinqara f'dak il-hin stess) fuq linja bażi standardizzata.		

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

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

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

Total ta' 71 (12.8%) u 85 (15.4%) ta' pazjenti mietu fil-gruppi ta' imatinib u IFN + Ara-C, rispettivament. Fl-84 xahar is-sopravivenza globali hija stmata 86.4% (83, 90) vs 83.3% (80, 87) filgrupp randomised imatinib u IFN + Ara-C, rispettivament (p=0.073, test log-rank). Dan l-endpoint żmien-għall-event huwa effettwat bil-qawwa mill-qlib minn IFN+Ara-C għal imatinib. L-effett ta' imatinib fuq sopravivenza fil-faži kronika, CML li jkun għadu kif ġie dijanjostikat ġie eżaminat aktar f'analizi retrospettiva bid-dejta t'hawn fuq li kienet rappurtata bi imatinib mad-dejta primarja minn

studju ieħor ta' Fażi III b'IFN+Ara-C (n=325) b'regimen identiku. F'din l-analiżi retrospettiva, issuperjorità ta' imatinib fuq IFN+Ara-C fis-sopravivenza globali kienet dimostrata ($p < 0.001$); fi żmien 42 xahar, 47 (8.5%) pazjenti fuq imatinib u 63 (19.4%) pazjenti fuq IFN+Ara-C kienu mietu.

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

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

Il-fażi kronika, meta Interferon ma ħadimx

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

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

Il-fażi aċċelerata

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

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

Majelojd blast crisis

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

baqa' inbdew fuq doża ta' 600 mg.

Il-varjant ewlieni tal-effikaċa kien ir-rata ta' rispons ematoloġiku, li ġie rapportat bħala, jew rispons ematoloġiku komplut, jew l-ebda evidenza ta' lewkimja, jew ir-ritorn għal CML fil-fażi kronika bl-użu tal-istess kriterji li ntużaw fl-istudju fuq il-fażi aċċelerata. F'dan l-istudju, 31% tal-pazjenti kellhom reazzjoni ematoloġika (36% f'pazjenti mhux ikkurati minn qabel u 22% f'pazjenti li kienu kurati minn qabel). Ir-rata tar-rispons kienet ukoll oġġla fil-pazjenti li ħadu doża ta' 600 mg (33%) meta mqabbla mal-pazjenti li kienu ħadu doża ta' 400 mg (16%, $p=0.0220$). L-istima kurrenti tas-sopravivenza medjana f'dawk li ma kienux ħadu trattament minn qabel u f'dawk li kienu ħaduh kienet ta' 7.7 u 4.7 xhur, rispettivament.

Limfojd blast crisis

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

Tabella 3 Rispons f'adult bl-istudji CML

	Studju 0110 Dejta ta' 37 xahar Fażi Kronika, meta IFN ma ħadimx ($n=532$)	Studju 0109 Dejta ta' 40.5 xahar Fażi aċċelerata ($n=235$)	Studju 0102 Dejta ta' 38 xahar Majelojd blast crisis ($n=260$)
	% tal-pazjenti ($CI_{95\%}$)		
Rispons ematoloġiku ¹	95% (92.3–96.3)	71% (65.3–77.2)	31% (25.2–36.8)
Rispons ematoloġiku komplut (CHR)	95%	42%	8%
L-ebda evidenza ta' lewkimja (NEL)	Ma jgħoddx	12%	5%
Ritorn għall-fażi l-kronika (RTC)	Ma jgħoddx	17%	18%
Rispons ċitogenetiku maġġuri ²	65% (61.2–69.5)	28% (22.0–33.9)	15% (11.2–20.4)
Komplut	53%	20%	7%
(Konfermat ³) [CI ta' 95%]	(43%) [38.6–47.2]	(16%) [11.3–21.0]	(2%) [0.6–4.4]
Parzjali	12%	7%	8%
¹Kriterji ta' rispons ematoloġiku (ir-risponsi kollha jridu jkunu kkonfermati wara ≥ 4 ġimgħat): CHR: Studju 0110 [WBC < $10 \times 10^9/l$, plejtlits < $450 \times 10^9/l$, majeloċita+metamajeloċita < 5% fid-dem, l-ebda blasts u promajeloċiti fid-dem, bażofili < 20%, l-ebda involviment 'l barra mill-mudullun] u fi studji 0102 u 0109 [ANC $\geq 1.5 \times 10^9/l$, plejtlits $\geq 100 \times 10^9/l$, l-ebda blasts fid-dem, blasts BM < 5% u l-ebda mard barra l-mudullun] NEL L-istess kriterji bħal ta' CHR imma ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ u plejtlits $\geq 20 \times 10^9/l$ (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 hlief għall-involviment tal-milsa u tal-fwied (għal 0102 u 0109 biss) BM = Mudullun, PB = demm fil-periferiji ²Kriterji għar-risponsijiet ċitogenetiċi: Rispons maġġuri jiġbor flimkien kemm ir-risponsi kompluti kif ukoll dawk parzjali: kompluti (0% ta' metafazijiet Ph+), parzjali (1-35%). ³Rispons ċitogenetiku komplut ikkonfermat permezz tat-tieni valutazzjoni ċitogenetika tal-mudullun magħmula mill-inqas xahar wara l-ewwel studju fuq il-mudullun.			

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

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

Provi kliniċi f'Ph+ ALL

Ph+ ALL li jkun għadhom kif ġew dijanjostikati

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

Ir-riżultati li kienu osservati f'popolazzjoni ta' 211 pazjenti li kienu għadhom kif ġew dijanjostikati Ph+ ALL f'erba' studji kliniċi mingħajr kontroll (AAU02, ADE04, AJP01 u AUS01) huma konsistenti mar-riżultati deskritti hawn fuq. Imatinib kombinat ma' induzzjoni b'kemoterapija (ara Tabella 3) wassal għal rata ta' rispons ematoloġiku komplet ta' 93% (147 minn 158 pazjenti li setgħu jkun evalwati) u f'rata ta' rispons ċitogenetika maġġuri ta' 90% (19 minn 21 pazjenti li setgħu jkun evalwati). Ir-rata ta' rispons molekulari komplet kienet 48% (49 minn 102 pazjenti li setgħu jkun evalwati). Sopravivenza ħielsa mill-marda (DFS) u sopravivenza globali (OS) qabzu sena 1 b'mod fiss u kienu superjuri għall-kontroll storiku (DFS p<0.001; OS p<0.0001) f'żewġ studji (AJP01 u AUS01).

Tabella 4 Reġimen ta' kimoterapija kombinata ma' imatinib

Studju ADE10	
Qabel il-faži	DEX 10 mg/m ² orali, jiem 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., jiem 3, 4, 5; MTX 12 mg <i>intrathecal</i> , jum 1
Induzzjoni tar-remissjoni	DEX 10 mg/m ² orali, jiem 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., jiem 7, 14; IDA 8 mg/m ² i.v. (0.5 h), jiem 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² i.v. (1 h) jum 1; Ara-C 60 mg/m ² i.v., jiem 22-25, 29-32
Terapija t'aċċertament I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 h), jiem 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² orali, jiem 1-20
Terapija t'aċċertament II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), jiem 1-5; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 h), jiem 1-5
Studju AAU02	
Terapija t'induzzjoni (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicin 30 mg/m ² i.v., jiem 1-3, 15-16; VCR 2 mg doża totali i.v., jiem 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² i.v., jiem 1, 8; Prednisone 60 mg/m ² orali, jiem 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² orali, jiem 1-28; MTX 15 mg <i>intrathecal</i> , jiem 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg <i>intrathecal</i> , jiem 1, 8, 15, 22; Methylprednisolone 40 mg <i>intrathecal</i> , jiem 1, 8, 15, 22
Aċċertament (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1,000 mg/m ² /12 h i.v. (3 h), jiem 1-4; Mitoxantrone 10 mg/m ² i.v. jiem 3-5; MTX 15 mg <i>intrathecal</i> , jum 1; Methylprednisolone 40 mg <i>intrathecal</i> , jum 1
Studju ADE04	
Qabel il-faži	DEX 10 mg/m ² orali, jiem 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., jiem 3-5; MTX 15 mg <i>intrathecal</i> , jum 1
Terapija ta' induzzjoni I	DEX 10 mg/m ² orali, jiem 1-5; VCR 2 mg i.v., jiem 6, 13, 20; Daunorubicin 45 mg/m ² i.v., jiem 6-7, 13-14
Terapija ta' induzzjoni II	CP 1 g/m ² i.v. (1 h), jiem 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), jiem 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² orali, jiem 26-46
Terapija t'aċċertament	DEX 10 mg/m ² orali, jiem 1-5; Vindesine 3 mg/m ² i.v., jum 1; MTX 1.5 g/m ² i.v. (24 h), jum 1; Etoposide 250 mg/m ² i.v. (1 h) jiem 4-5; Ara-C 2x 2 g/m ² i.v. (3 h, q 12 h), jum 5
Studju AJP01	
Terapija ta' induzzjoni	CP 1.2 g/m ² i.v. (3 h), jum 1; Daunorubicin 60 mg/m ² i.v. (1 h), jiem 1-3; Vincristine 1.3 mg/m ² i.v., jiem 1, 8, 15, 21; Prednisolone 60 mg/m ² /jum orali
Terapija t'aċċertament	Alternar bejn kors ta' kimoterapija: Kimoterapija b'doża għolja ta' MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), jum 1, u Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12 h), jiem 2-3, għal 4 ċikli
Manteniment	VCR 1.3 g/m ² i.v., jum 1; Prednisolone 60 mg/m ² orali, jiem 1-5

Studju AUS01	
Terapija ta' induzzjoni-aċċertament	Reġimen iper-CVAD: CP 300 mg/m ² i.v. (3 h, q 12 h), jiem 1-3; Vincristine 2 mg i.v., jiem 4, 11; Doxorubicine 50 mg/m ² i.v. (24 h), jum 4; DEX 40 mg/jum f'jiem 1-4 u 11-14, alternati b'MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), jum 1, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 h, q 12 h), jiem 2-3 (total ta' 8 korsijiet)
Manteniment	VCR 2 mg i.v. kull xahar għall-13-il xahar; Prednisolone 200 mg orali, 5 jiem kull xahar għall-13-il xahar
Ir-reġimens ta' kura kollha jinkludu l-użu ta' steroidi sabiex tevita mard tas-CNS.	
Ara-C: cytosine arabinoside; CP: cyclophosphamide; DEX: dexamethasone; MTX: methotrexate; 6-MP: 6-mercaptopurine VM26: Teniposide; VCR: vincristine; IDA: idarubicine; i.v.: għal ġol-vini	

Popolazzjoni pedjatrika

Fl-istudju I2301, total ta' 93 pazjent pedjatriċi, adolexxenti u adulti żgħażaġh (minn sena sa 22 sena) b'Ph+ ALL issiehbha fi prova ta' fażi III *open-label*, multiċentrika, b'koorti sekwenzjali, mhux randomizzata, u ngħataw kura 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 tnedija bikrija ta' Imatinib minn koorti għal koorti; koorti 1 jirċievi l-inqas intensità u koorti 5 jirċievi l-oġhla intensità ta' imatinib (l-ikbar dewmien f'jiem b'doża ta' Imatinib kuljum b'mod kontinwu matul l-ewwel korsijiet ta' kura b'kimoterapija). Espożizzjoni kontinwa kuljum għal Imatinib kmieni waqt il-proċess ta' kura flimkien ma' kimoterapija lil pazjenti f'koorti 5 (n=50) tejbet is-sopravivenza ħielsa minn kull episodju (EFS) f'4 snin meta mqabbel mal-kontrolli storiċi (n=120), li ngħataw kimoterapija 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 % meta mqabbel mal-44.8 % fil-kontrolli storiċi. 20 mill-50 (40 %) pazjent f'koorti 5 ingħataw trapjant ta' ċelloli staminali ematopoetiċi.

Tabella 5 Kors ta' kimoterapija użat flimkien ma' imatinib fi studju I2301

Blokk 1 ta' tishih (3 ġimgħat)	VP-16 (100 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 1-5 Ifosfamide (1.8 g/m ² /kuljum, IV): jiem 1-5 MESNA (360 mg/m ² /doża q3h, x 8 doži/kuljum, IV): jiem 1-5 G-CSF (5 µg/kg, SC): jiem 6-15 jew sa ANC > 1500 post nadir IT Methotrexate (aġġustata skont l-età): jum 1 BISS Terapija IT trippla (aġġustata skont l-età): jum 8, 15
Blokk 2 ta' tishih (3 ġimgħat)	Methotrexate (5 g/m ² fuq medda ta' 24 siegħa, IV): jum 1 Leucovorin (75 mg/m ² fis-36 siegħa, IV; 15 mg/m ² IV jew PO q6h x 6 doži)iii: Jiem 2 u 3 Terapija IT trippla (aġġustata skont l-età): jum 1 ARA-C (3 g/m ² /doża q 12 h x 4, IV): jiem 2 u 3 G-CSF (5 µg/kg, SC): jiem 4-13 jew sa ANC > 1500 post nadir
Blokk 1 ta' tnedija mill-ġdid (3 ġimgħat)	VCR (1.5 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 1, 8, u 15 DAUN (45 mg/m ² /bolus kuljum, IV): jiem 1 u 2 CPM (250 mg/m ² /doża q12h x 4 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 post nadir Terapija IT trippla (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 ġimgħat)	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 trippla (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 post nadir

	ARA-C (3 g/m ² , q12h, IV): jiem 43, 44 L-ASP (6000 IUnitajiet/m ² , IM): jum 44
Blokk 2 ta' tnedija mill-ġdid (3 ġimghat)	VCR (1.5 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 1, 8 u 15 DAUN (45 mg/m ² /bolus kuljum, IV): jiem 1 u 2 CPM (250 mg/m ² /doża q12h x 4 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 trippla (aġġustata skont l-età): jiem 1 u 15 DEX (6 mg/m ² /kuljum, PO): jiem 1-7 u 15-21
Blokk 2 ta' intesifikazzjoni (9 ġimghat)	Methotrexate (5 g/m ² fuq medda ta' 24 siegħa, IV): jiem 1 u 15 Leucovorin (75 mg/m ² fis-36 siegħa, IV; 15 mg/m ² IV jew PO q6h x 6 doži)iii: jiem 2, 3, 16, u 17 Terapija IT trippla (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 post nadir ARA-C (3 g/m ² , q12h, IV): jiem 43, 44 L-ASP (6000 IUnitajiet/m ² , IM): jum 44
Manteniment (ċikli ta' 8 ġimghat) Ċikli 1-4	MTX (5 g/m ² fuq medda ta' 24 siegħa, IV): jum 1 Leucovorin (75 mg/m ² fis-36 siegħa, IV; 15 mg/m ² IV jew PO q6h x 6 doži)iii: jiem 2 and 3 Terapija IT trippla (aġġustata skont l-età): jiem 1, 29 VCR (1.5 mg/m ² , IV): jiem 1, 29 DEX (6 mg/m ² /jum PO): jiem 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /jum, PO): jiem 8-28 Methotrexate (20 mg/m ² /ġimgha, PO): jiem 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m ² , IV): jiem 29-33 CPM (300 mg/m ² , IV): jiem 29-33 MESNA IV jiem 29-33 G-CSF (5 µg/kg, SC): jiem 34-43
Manteniment (ċikli ta' 8 ġimghat) Ċiklu 5	Irradjazzjoni kranjali (Blokk 5 biss) 12 Gy fi 8 frazzjonijiet għall-pazjenti kollha li huma CNS1 u CNS2 waqt id-dijanjosi 18 Gy f'10 frazzjonijiet għal pazjenti li huma CNS3 waqt id-dijanjosi VCR (1.5 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 1, 29 DEX (6 mg/m ² /kuljum, PO): jiem 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /kuljum, PO): jiem 11-56 (Miżmuma 6-MP matul is-6-10 ijiem ta' irradjazzjoni kranjali mibdija fl-ewwel jum ta' Ċiklu 5. Ibda 6-MP fl-ewwel jumwara t-tmiem tal-irradjazzjoni kranjali.) Methotrexate (20 mg/m ² /ġimgha, PO): jiem 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Manteniment (ċikli ta' 8 ġimghat) Ċikli 6-12	VCR (1.5 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 1, 29 DEX (6 mg/m ² /kuljum, PO): jiem 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /kuljum, PO): jiem 1-56 Methotrexate (20 mg/m ² /ġimgha, PO): jiem 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

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

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

Provi kliniċi f'MDS/MPD

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

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

Minbarra hekk, 24 pazjent ieħor b'MDS/MPD kienu rappurtati f'13-il publikazzjoni. 21 pazjent kienu kurati b'imatinib 400 mg kuljum, waqt it-3 pazjenti l-oħra irċewew dozi aktar baxxi. Fi ħdax-il pazjent, tibdil fil-gene PDGFR kien misjub, 9 minnhom kisbu CHR u 1 PHR. L-etajiet ta' dawn il-pazjenti kienu bejn 2 u 79 sena. F'publikazzjoni reċenti tagħrif aġġornat minn 6 minn dawn il-11 il-pazjent ħabbar li dawn il-pazjenti kollha baqgħu taħt kontroll (medda bejn 32-38 xahar). L-istess publikazzjoni rappurtat dejta fuq żmien twil ta' follow-up minn 12 pazjenti b'MDS/MPD b'tibdil fil-gene PDGFR (5 pazjenti minn studju B2225). Dawn il-pazjenti irċewew imatinib għal medjan ta' 47 xahar (medda 24 jum-60 xahar). F'6 minn dawn il-pazjenti, il-follow-up issa jaqbeż l-4 snin. Hdax il-pazjent kisbu CHR malajr, għaxra kellhom fejqan għal kollox mill-anormalitajiet ċitoġenetiċi u tnaqqis jew tneħħija tat-transcripts ta' fużjoni kif imkejjla mill-RT-PCR. Risponsijiet ematoloġiċi u ċitoġenetiċi inżammu għall-medja ta' 49 xahar (medda bejn 19 u 60) u 47 xahar (medda 16-59), rispettivament. Is-sopravivenza globali hija 65 xahar minn meta saret id-dijanjożi (medda 25-234). L-użu ta' imatinib f'pazjenti li ma jkollhomx traslokazzjoni ġeneralment ma tirriżulta fl-ebda titjeb.

M'hemmx provi kkontrollati fost pazjenti pedjatriċi b'MDS/MPD. Kienu rappurtati 5 pazjenti b'MDS/MPD b'assoċjazzjoni ma' riarranġamenti tal-gene PDGFR f'4 pubblikazzjonijiet. L-età ta' dawn il-pazjenti kienet minn 3 xhur sa 4 snin u imatinib ingħata f'doża ta' 50 mg kuljum jew f'doži li jvarjaw minn 92.5 sa 340 mg/m² kuljum. Il-pazjenti kollha kellhom rispons ematoloġiku, rispons ċitoġenetiku u/jew rispons kliniku sħiħ.

Provi Kliniċi f'HES/CEL

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

M'hemmx provi kkontrollati fost pazjenti pedjatriċi b'HES/CEL. Kienu rappurtati 3 pazjenti b'HES u CEL b'assoċjazzjoni ma' riarrangamenti tal-ġene PDGFR fi 3 publikazzjonijiet. L-età ta' dawn il-pazjenti kienet minn sentejn sa 16-il sena u imatinib inġhata f'doża ta' 300 mg/m² kuljum jew f'dożi li jvarjaw minn 200 sa 400 mg kuljum. Il-pazjenti kollha kellhom rispons ematoloġiku, rispons ċitogenetiku u/jew rispons molekulari sħiħ.

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

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

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

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

L-aqwa rispons	Id-dożi kollha (n=147)
	400 mg (n=73) 600 mg (n=74) n (%)
Rispons komplut	1 (0.7)
Rispons parzjali	98 (66.7)
Marda stabbli	23 (15.6)
Marda 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' dożi differenti. Numru sinifikanti ta' pazjenti li kellhom mard li kien stabbli fil-ħin tal-analiżi li sar fl-intervall kisbu rispons

parzjali b'kura itwal (segwitu medjan ta' 31 xahar). Iż-żmien medjan għar-rispons kien ta' 13-il ġimgħa (C.I. ta' 95% 12-23). Iż-żmien medjan għall-falliment tat-trattament f'dawk li wrew rispons kien ta' 122 ġimgħa (C.I. ta' 95% 106-147), filwaqt li fil-popolazzjoni globali tal-istudju kienet ta' 84 ġimgħa (C.I. ta' 95% 71-109). Il-medjan tas-sopravivenza globali ma nlaħaqx. L-istima Kaplan-Meier tas-sopravivenza wara 36-xahar ta' segwitu hija ta' 68%.

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

Studji kliniċi b'GIST awżiljari

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

Il-punt aħhari primarju tal-istudju kien li pazjenti jibqgħu hajjin mingħajr ma terġa' toħroġ il-marda (RFS, *recurrence-free survival*), iddefinit 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 reġax kellhom il-marda wara 38 xahar fil-grupp ta' imatinib vs. 20 xahar fil-grupp bi placebo (CIs ta' 95%, [30 – ma tistax tittiehed stimula]; [14 – ma tistax tittiehed stimula], rispettivament); (proporzjon ta' periklu = 0.398 [0.259-0.610], $p < 0.0001$). Wara sena l-RFS globali kien aħjar b'mod sinifikanti għal imatinib (97.7%) vs. placebo (82.3%), ($p < 0.0001$). Ir-riskju li l-marda terġa' toħroġ għalhekk tnaqqas b'bejn wieħed u iehor b'89% meta mqabbel ma' placebo (proporzjon ta' periklu = 0.113 [0.049-0.264]).

Ir-riskju li l-marda terġa' toħroġ f'pazjenti wara l-operazzjoni ta' GIST primarju tagħhom kien stmat b'mod retrospettiv fuq bażi tal-fatturi pronjożi li ġejjin: daqs tat-tumur, indiċi mitotiku, post fejn qiegħed it-tumur. Data dwar l-indiċi mitotiku kienet disponibbli għal 556 mill-popolazzjoni ta' 713-il pazjent b'intenzjoni li jiġu ttrattati (ITT, *intention-to-treat*). Ir-riżultati tal-analiżi tas-sottogrupp skont il-klassifikazzjonijiet tar-riskju tal-Istituti Nazzjonali tas-Saħħa (NIH, *National Institutes of Health*) tal-Istati Uniti u tal-Istitut tal-Patoloġija tal-Forzi Armati (AFIP, *Armed Forces Institute of Pathology*) tal-Istati Uniti huma murija fit-Tabella 7. L-ebda benefiċċju ma kien osservat fil-gruppi ta' riskju baxx u fil-gruppi ta' riskju baxx hafna. L-ebda benefiċċju ta' sopravivenza globali ma kien osservat.

Tabella 7 Sommarju tal-analiżi tal-RFS tal-prova Z9001 permezz tal-klassifikazzjonijiet tar-

riskju ta' NIH u AFIP

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

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

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

Il-punt aħħari primarju tal-istudju kien is-sopravivenza mingħajr rikorrenza (RFS, *recurrence-free survival*), iddefinit bħala ż-żmien mid-data ta' randomisation sad-data ta' rikorrenza jew mewt minhabba kwalunkwe kawża.

Sitta u tletin (36) xahar ta' kura b'imatinib tawlu b'mod sinifikanti l-RFS imqabbel ma' 12-il xahar ta' trattament b'imatinib (bi Proporzjoni ta' Periklu (HR, *Hazard Ratio*) globali = 0.46 [0.32, 0.65], $p < 0.0001$) (Tabella 8, Figura 1).

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

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

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

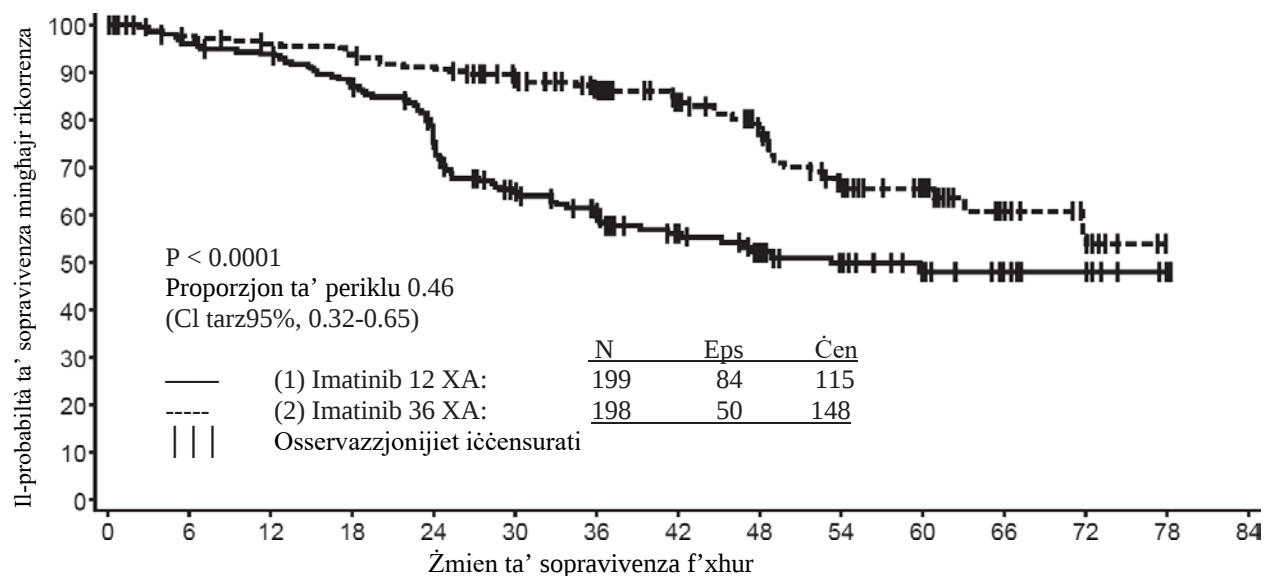
Trattament b'imatinib għal 36 xahar kien superjuri għat-trattament ta' 12-il xahar fl-analiżi tal-ITT, jiġifieri inkluz il-popolazzjoni shiha tal-istudju. F'analizi ppjanata ta' grupp sekondarju permezz tat-tip ta' mutazzjoni, l-HR għar-RFS għal 36 xahar ta' trattament għal pazjenti b'mutazzjonijiet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

Tabella 8 Trattament ta' 12-il xahar u 36 xahar b'imatinib (Prova SSGXVIII/AIO)

RFS	Grupp ta' 12-il xahar ta' kura % (CI)	Grupp ta' 36 xahar ta' kura % (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)

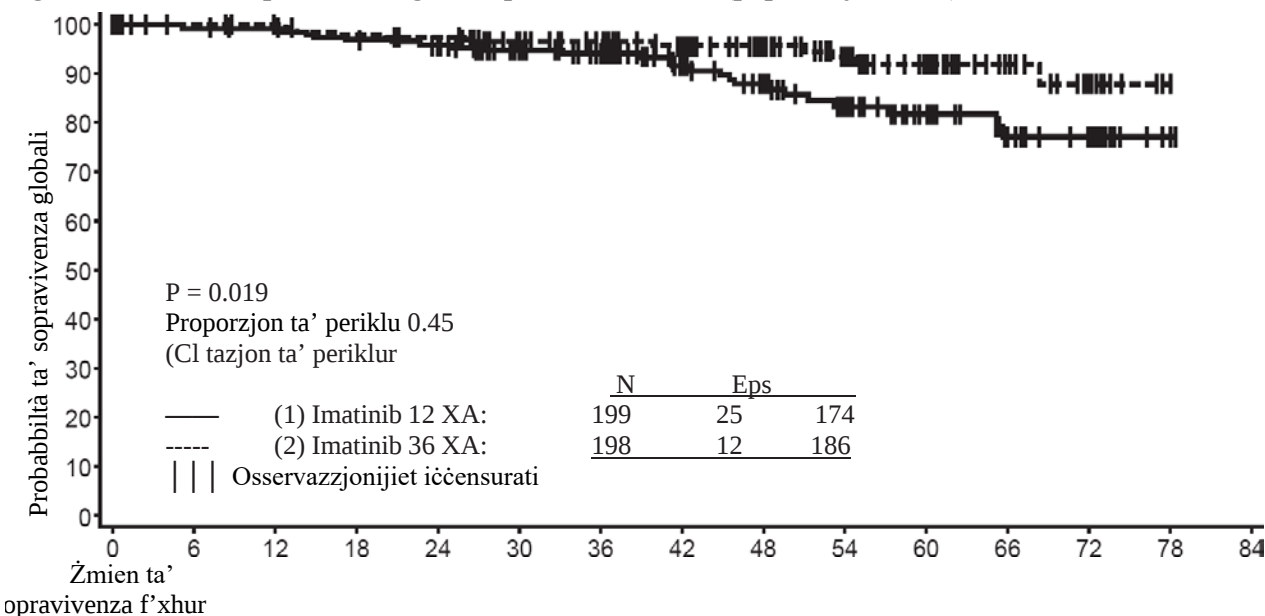
Figura 1 L-istimi Kaplan-Meier għall-punt ahhari primarju ta' sopravivenza minghajr rikorrenza (popolazzjoni ITT)



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 f'pazjenti pedjatriċi b'GIST pożittiv għal c-Kit. Kienu rappurtati 17-il pazjent b'GIST (b'mutazzjonijiet Kit u PDGFR jew minghajrhom) f'7 pubblikazzjonijiet. L-età ta' dawn il-pazjenti kienet minn 8 snin sa 18-il sena u imatinib ingħata kemm f'kondizzjonijiet adjuvanti kif ukoll metastatiċi f'dożi li jvarjaw minn 300 sa 800 mg kuljum. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti pedjatriċi ttrattati għal GIST ma kellhomx *data* li tikkonferma mutazzjonijiet c-kit jew PDGFR li setgħu wasslu għal riżultati kliniċi mħawdin.

Studji kliniċi f'DFSP

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

M'hemmx provi kkontrollati fost pazjenti pedjatriċi b'DFSP. Kienu rappurtati 5 pazjenti b'DFSP u b'assoċjazzjoni ma' riarrangamenti tal-gene PDGFR fi 3 pubblikazzjonijiet. L-età ta' dawn il-pazjenti kienet minn trabi tat-twelid sa 14-il sena u imatinib ingħata f'doża ta' 50 mg kuljum jew f'dożi li jvarjaw minn 400 sa 520 mg/m² kuljum. Il-pazjenti kollha kellhom rispons parzjali u/jew shif.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetiċi ta' imatinib

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

Assorbiment

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

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

Il-metabolit ewlieni fiċ-ċirkolazzjoni li jirriżulta mill-metaboliżmu ta' imatinib fil-bniedem huwa d-derivat ta' N-demethylated piperazine, li *in vitro* għandu saħħa daqs is-sustanza oriġinali. L-AUC tal-plażma għal dan il-metabolit kienet biss ta' 16% tal-AUC għal imatinib. Ir-rabta tal-proteina fil-plażma tal-metabolit li hu N-demethylated huwa simili għal dak tal-kompost ġenitur.

Imatinib u l-metabolit N-demethyl flimkien kienu jghoddu għal xi 65% tar-radjuattività fiċ-ċirkolazzjoni

(AUC_(0-48h)). Ir-radjuattività l-oħra fiċ-ċirkolazzjoni kienet minħabba numru ta' metaboli minuri.

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

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

Eliminazzjoni

Mill-ammont ta' kompost(i) irkuprat(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-bqija kienu tnehhew bħala sustanzi li jirriżultaw mill-metaboliżmu.

Farmakokinetiċi tal-plażma

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

Farmakokinetiċi f'pazjenti b'GIST

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

Farmakokinetiċi tal-popolazzjoni

Skont analiżi tal-farmakokinetiċi tal-grupp ta' pazjenti b'CML, kien hemm effett żgħir tal-età fuq il-volum ta' distribuzzjoni (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 jżen 50 kg il-clearance medja mistennija tkun 8.5 l/siegħa, filwaqt li f'pazjent ta' 100 kg il-clearance titla' għal 11.8 l/siegħa. Dawn l-effetti mhumiex meqjusa qawwija biżżejjed biex jiġġustifikaw xi aġġustament tad-doża li jkun bbażat fuq il-piż tal-ġisem f'kilogrammi. Il-farmakokinetiċi ta' imatinib huma l-istess fin-nisa u fl-irġiel.

Farmakokinetiċi fil-popolazzjoni pedjatrika

Bħal fl-adulti, imatinib kien assorbit malajr wara li ngħata mill-ħalq lill-pazjenti pedjatriċi fi studju ta' fażi I u ta' fażi II. Doži ta' 260 u 340 mg/m²/jum kisbu l-istess esponiment, rispettivament, bħalma jkun hemm fl-adulti b'doži ta' 400 mg u 600 mg. Meta ġew imqabbli l-AUC₍₀₋₂₄₎ fit-8 jum u fl-1 jum fl-livell

ta' doża ta' 340 mg/m²/jum, instab li l-mediċina kienet akkumulat b' 1.7-il darba wara doži ripetuti ta' darba kuljum.

Skont gabra ta' analiżi farmakokinetika fost il-popolazzjoni ta' pazjenti pedjatriċi b' disturbi ematoloġiċi (CML, Ph+ALL, jew disturbi ematoloġiċi oħrajn ikkurati b' imatinib), l-eliminazzjoni ta' imatinib tiżdied skont l-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA). Wara korrezzjoni tal-effett tal-BSA, demografici oħrajn bħall-età, il-piż u l-indiċi tal-massa tal-ġisem ma kellhomx effetti klinikament sinifikanti fuq l-espożizzjoni ta' imatinib. L-analiżi kkonfermat li l-espożizzjonijiet ta' imatinib f' pazjenti pedjatriċi mogħtija 260 mg/m² darba kuljum (mhux aktar minn 400 mg darba kuljum) jew 340 mg/m² darba kuljum (mhux aktar minn 600 mg darba kuljum) kienu l-istess bħal daww f' pazjenti adulti li ngħataw 400 mg jew 600 mg imatinib darba kuljum.

Indeboliment fil-funzjoni tal-organi

Imatinib u s-sustanzi li jirriżultaw mill-metaboliżmu tiegħu ma jitneħħewx mill-kliewi f' xi ammonti li huma sinifikanti. Pazjenti li jsofru minn indeboliment tal-kliewi ħafif u moderat jidher li jkollhom esponiment akbar milli f' pazjenti b' funzjoni normali tal-kliewi. Iż-żieda tkun bejn 1.5-il-darba għal darbtejn akbar, li tikkorrispondi għal żieda ta' 1.5-il-darba fl-AGP tal-plasma, li miegħu imatinib jintrabat bil-qawwa. Il-clearance tal-mediċina ħielsa ta' imatinib hija probabli simili bejn pazjenti li jkollhom indeboliment tal-kliewi u daww 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-riżultati tal-analiżi farmakokinetika wriet li hemm varjazzjoni konsiderevoli bejn is-suġġetti, il-medja tal-esponiment għal imatinib ma żdiedetx fil-pazjenti li kellhom gradi varji ta' funzjonijiet ħżiena tal-fwied meta mqabbla ma' pazjenti b' funzjoni tal-fwied normali (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 4.8).

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

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

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

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

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

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

Imatinib ma kienx meqjus li kellu effett ġenotossiku meta ġie ttestjat f' assay ta' ċelluli ta' batterji in vitro (test Ames), u f' assay ta' ċelluli mammiferi in vitro (limfoma fil-ġurdien) u f' test in vivo fuq il-mikronukleju fil-far. F' analiżi in vitro għal klastoġenicità (aberrazzjoni tal-kromosomi), li saret fuq

ċelluli mammiferi (l-ovarju tal-ħamster Ċiniż) irriżulta li imatinib kellu effett tossiku fuq il-ġeni fil-presenza ta' attivazzjoni metabolika. Żewġ sustanzi li huma intermedjarji fil-proċess tal-manifattura, u li jinstabu wkoll fil-prodott finali, jirriżulta li jwasslu għal tibdil ġenetiku, skont l-assaġġi Ames. Fl-assaġġ fuq il-limfoma fil-ġurdien, wiehed minn dawn l-intermedjarji kien pożittiv ukoll.

Fi studju fuq il-fertilità, f'firien ta' sess maskili li ngħataw il-medicina għal 70 jum qabel ma tghammru, irriżulta li kien hemm tnaqqis fil-piż tat-testikoli u tal-epididimu u anke tnaqqis fil-perċentwal ta' sperma b'mobilità tajba, meta ntuzat doża ta' 60 mg/kg, li hi bejn wiehed u ieħor ekwivalenti għall-ogħla doża klinika possibbli ta' 800 mg/jum, jekk wiehed iqis l-erja tas-superfiċje tal-ġisem. Dan ma rriżultax meta d-doži li ntuzaw kienu ta' ≤ 20 mg/kg. Kien hemm ukoll xi tnaqqis żgħir sa moderat fil-produzzjoni tal-isperma, fil-kelb, b'doži mill-ħalq ta' ≥ 30 mg/kg. Meta firien tas-sess femminili ngħataw il-kura minn 14-il jum qabel ma tghammru sas-6 jum tat-tqala, ma kien hemm l-ebda effett fuq it-tghammir jew fuq in-numru ta' firien li ħarġu tqal. B'doża ta' 60 mg/kg, il-firien tas-sess femminili kellhom numru sinifikanti ta' feti li ntilfu wara l-impjant tal-bajda u numru iżgħar ta' feti ħajjin. Ma kienx hemm l-istess effett meta d-doži kienu ≤ 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 ħamra mill-vaġina f'dak il-grupp li ħa doża ta' 45 mg/kg/jum u dan ġara jew fl-14-il jum jew fil-15-il jum tat-tqala. Bl-istess doża, n-numru ta' wild li twieldu mejtin kif ukoll in-numru ta' dawk li mietu fil-jiem bejn 0-4 wara t-twelid, kienu oġġla. B'doża tal-istess livell, il-piżijiet medji tal-wild F_1 , kienu inqas mit-twelid sa ma kellhom jinqatlu, u n-numru ta' boton li laħqu l-kriterju tas-separazzjoni tal-prepuzju kien ukoll kemm kemm inqas. Il-fertilità tal-grupp F_1 ma kienetx affettwata, filwaqt li n-numru ta' feti li naqsu mill-piż żdied u numru iżgħar ta' feti baqghu ħajjin b'doża ta' 45 mg/kg/jum. Il-livell li fih ma kienx hemm effett kemm fl-ommijiet kif ukoll fil-ġenerazzjoni F_1 kien ta' 15 mg/kg/jum (kwart tal-ogħla doża possibbli fil-bniedem, li hija 800 mg).

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

Ma kien identifikat l-ebda organu fil-mira 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' organu fil-mira magħrufa f'firien adulti. Fl-istudju dwar l-effett tossiku fil-minorenni, effetti fuq it-tkabbir, dewmien fil-ftuh vaginali u s-separazzjoni tal-prepuzju kienu osservati f'madwar 0.3 sa darbtejn l-espożizzjoni pedjatrika medja fl-ogħla doża rrakkomandata ta' 340 mg/m². Barra minn hekk, mortalità kienet osservata f'annimali ta' età żgħira (madwar il-fażi tal-ftim) f'madwar darbtejn l-espożizzjoni pedjatrika medja 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-ħajja tal-firien maskili b'60 mg/kg/jum u fil-firien femminili b' ≥ 30 mg/kg/jum. Eżami istopatoloġiku tad-dixxendenti wera kardjomijopatija (iż-żewġ sessi), avvanz ta' nefropatija kronika (firien femminili) u papilloma tal-glandola tal-prepuzju bħala l-kawża prinċipali tal-mewt jew għax kellhom jinqatlu. L-organi li ntlqatu b'tibdil neoplastiku kienu l-kliewi, il-bużżieqa tal-awrina, l-uretra, il-glandoli prepuzzjali u tal-klitoris, l-imsaren iż-żgħar, il-glandoli tal-paratajrojd, il-glandoli adrenali u l-istonku mingħajr glandoli.

Papilloma/karċinoma tal-glandola tal-prepuzju/klitoris deħru mat-30 mg/kg/jum 'l quddiem, li jiġi madwar 0.5 jew 0.3-il darba tal-esponiment ta' kuljum fil-bniedem (bażat fuq l-AUC) b'400 mg/jum jew 800 mg/jum, rispettivament, u 0.4-il darba tal-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-bużżieqa tal-awrina u papilloma tal-uretra, l-adenokarċinomi tal-imsaren, l-adenomi tal-glandoli paratajrojd, it-tumuri benini u malinni tal-mudullun tal-glandoli adrenali u tal-papillomi/karċinomi tal-istonku mingħajr il-glandoli deħru b'60 mg/kg/jum, li jiġu madwar 1.7-il darba jew darba 1 l-esponiment

ta' kuljum fil-bniedem (bażat fuq l-AUC) b'400 mg/jum jew 800 mg/jum, rispettivament, u 1.2-il darba l-esponiment ta' kuljum fit-tfal 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-bniedmin għadhom ma ġewx iċċarati.

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

Is-sustanza attiva imatinib turi riskju ambjentali għal organiżmi li jgħixu fis-sedimenti.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Calcium hydrogen phosphate

Crospovidone

Magnesium stearate

Il-kisja tal-pillola

Polyvinyl alcohol parzjalment idrolizzat

Macrogol

Iron oxide yellow (E172)

Talc

Titanium dioxide (E171)

Iron oxide red (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekwazjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediku m'għandux bżonn ta' ħażna speċjali.

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

Folji tal- PVC/PE/PVdC/PE/PVC//Al

Folji ta' OPA/Al/PVC//Al

Imatinib Teva 100 mg pilloli miksija b'rita

Daqsijiet tal-pakketti li fihom 60 jew 120 pillola miksija b'rita go folji.

Daqsijiet tal-pakketti li fihom 20x1, 60x1, 120x1 jew 180x1 pillola miksija b'rita go folji pperforati ta' doża wahda.

Imatinib Teva 400 mg pilloli miksija b'rita

Daqsijiet tal-pakketti li fihom 30 jew 90 pillola miksija b'rita go folji.

Daqsijiet tal-pakketti li fihom 30x1 jew 90x1 pillola miksija b'rita ġo folji pperforati ta' doża waħda.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

L-ebda ħtiġijiet speċjali.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
L-Olanda

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

EU/1/12/808/001-020

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

Data tal-aħħar tiġdid: 18 ta' Settembru 2017

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Imatinib Teva 100 mg kapsuli ibsin

Imatinib Teva 400 mg kapsuli ibsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Imatinib Teva 100 mg kapsuli ibsin

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

Imatinib Teva 400 mg kapsuli ibsin

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa

Imatinib Teva 100 mg kapsuli ibsin

Kapsuli oranġjo mhux trasparenti b'immarkar ta' 7629 iswed fuq il-korp tal-kapsula u immarkar iswed ta' TEVA fuq l-għatu tal-kapsula. Il-kontenut tal-kapsula jikkonsisti minn trab granulat safrani ċar.

It-tul tal-kapsula huwa minn 19.1 mm sa 19.7 mm b'wesgħa ta' 6.91 mm.

Imatinib Teva 400 mg kapsuli ibsin

Kapsuli oranġjo mhux trasparenti b'immarkar ta' 7630 iswed fuq il-korp tal-kapsula u mmmarkar iswed ta' TEVA fuq l-għatu tal-kapsula. Il-kontenut tal-kapsula jikkonsisti minn trab granulat safrani ċar.

It-tul tal-kapsula huwa minn 23.0 mm sa 23.6 mm b'wesgħa ta' 8.53 mm.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Imatinib Teva huwa indikat għall-kura ta'

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

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

Imatinib Teva hu indikat għall-

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Imatinib Teva 100 mg kapsuli ibsin

Għal dozi ta' 400 mg jew aktar (ara d-dożaġġ rakkomandat hawn taħt) teżisti kapsula iebsa ta' 400 mg.

Imatinib Teva 400 mg kapsuli ibsin

Għal dozi oħra minbarra 400 mg u 800 mg (ara d-dożaġġ rakkomandat hawn taħt) hemm disponibbli kapsula iebsa ta' 100 mg.

Pożoloġija fil-każ ta' pazjenti adulti b'CML

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

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

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

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

Żieda fid-dozi minn 400 mg għal 600 mg jew 800 mg, f'pazjenti li jkollhom marda li tkun f'fażi kronika, jew minn 600 mg għall-massimu ta' 800 mg (li jingħataw f'dozi ta' 400 mg, darbtejn kuljum) f'pazjenti

li jkunu fil-faži aċċelerata jew li jkollhom blast crisis għandha mnejn tiġi kkunsidrata fl-assenza ta' effetti avversi severi minhabba fil-medicina u fl-assenza ta' newtropinja jew tromboċitopenja severi li ma jkunux relatati ma' lewkimja, f'dawn iċ-ċirkostanzi: 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(/inkisbu) qabel. Wara li tkun żdiedet xi doża, l-pazjenti għandhom jiġu monitorjati bir-reqqa, minhabba f'riskju akbar ta' effetti avversi b'doži oġhla.

Požoloġija għal-CML fit-tfal

Id-doži fit-tfal għandhom ikunu bbażati fuq l-erja tas-superfiċje tal-ġisem (mg/m^2). Doża ta' $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ kuljum hija rakkomandata fit-tfal li jkollhom CML f'faži kronika u CML fil-faži avvanzata (sabiex ma tinqabiżx id-doża totali ta' 800 mg). Il-kura tista' tinghata bħala doża darba kuljum jew inkella id-doża ta' kuljum tista' tinqasam f'darbtejn - waħda filgħodu u waħda filgħaxija. Ir-rakkomandazzjoni tad-doża attwali huma bażati fuq numru żgħir ta' pazjenti pedjatriċi (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

M'hemmx esperjenza bil-kura ta' tfal li għadhom m'għalqux is-sentejn.

Żidiet fid-doži minn $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ kuljum għal $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ kuljum (sabiex ma tinqabiżx id-doża totali ta' 800 mg) tista' titqies fi tfal jekk ma jkollhomx effetti avversi severi u newtropinja jew tromboċitopenja severi li ma jkunux relatati ma' lewkimja taħt dawn iċ-ċirkostanzi: avvanz tal-marda (ikun f'liema żmien ikun) meta ma jkunx hemm rispons ematoloġiku sodisfaċenti wara mill-inqas 3 xhur ta' kura; meta ma jkunx hemm rispons 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 oġhla.

Požoloġija għall-Ph+ ALL f'pazjenti adulti

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

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

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

Požoloġija għall-Ph+ ALL fit-tfal

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

Požoloġija għal MDS/MPD

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

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

Požoloġija għal HES/CEL

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

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

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

Požoloġija għal GIST

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

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

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

Id-doża rakkommandata ta' imatinib hija ta' 400 mg/jum għall-kura awżiljari ta' pazjenti adulti wara t-tneħħija b'operazzjoni ta' GIST. L-aħjar tul ta' żmien ta' kura għadu ma ġiex stabbilit. It-tul ta' żmien ta' kura fil-prova klinika għal din l-indikazzjoni kien ta' 36 xahar (ara sezzjoni 5.1).

Požoloġija għal DFSP

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

Tibdil tad-doża minhabba effetti avversi

Effetti avversi mhux ematoloġiċi

Jekk ikun hemm reazzjoni avversa, mhix ematoloġika, severa minhabba l-użu ta' imatinib, il-kura għandha titwaqqaf sakemm dan l-effett jgħaddi. Wara, il-kura tista' terġa' tinbeda kif jixraq, dejjem skont kemm kien qawwi fil-bidu l-każ.

Jekk ikun hemm żieda fil-livelli ta' bilirubin għal $> 3 \times$ l-oġġla limitu istituzzjonali tan-normal (institutional upper limit of normal: IULN) jew tat-transaminases tal-fwied għal $> 5 \times$ l-IULN, imatinib m'għandux jingħata sakemm il-livell tal-bilirubin jinżel lura għal $< 1.5 \times$ l-IULN u dak ta' transaminase għal $< 2.5 \times$ l-IULN. Meta l-livelli jinżlu, imatinib jista' imbagħad jitkompla b'doża ta' kuljum imnaqqsa. Fl-adulti d-doża għandha titnaqqas minn 400mg għal 300mg 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 ematoloġiċi avversi

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

Tibdil fid-doża meta jkun hemm newtropsenja u trombocitopenja:

HES/CEL (doża tal-bidu 100 mg)	ANC < $1.0 \times 10^9/l$ u/jew plejtlelets < $50 \times 10^9/l$	1. Waqqaf imatinib sakemm l-ANC $\geq 1.5 \times 10^9/l$ u l-plejtlelets $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Erġa ibda t-trattament b'imatinib bid-doża ta' qabel (i.e. qabel ir-reazzjoni avversa severa).
CML fil-faži kronika, MDS/MPD u GIST (doża tal-bidu 400 mg) HES/CEL (b'doża ta' 400 mg)	ANC < $1.0 \times 10^9/l$ u/ jew plejtlelets < $50 \times 10^9/l$	1. Waqqaf imatinib sakemm l-ANC $\geq 1.5 \times 10^9/l$ u l-plejtlelets $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Erġa ibda l-kura b'imatinib bid-doża ta' qabel (i.e. qabel ir-reazzjoni avversa severa). 3. Fil-każ li l-ANC jerga' < $1.0 \times 10^9/l$ u/jew il-plejtlelets < $50 \times 10^9/l$, erġa irrepiti Nru. 1 u erġa ibda imatinib b'doża mnaqqsa ta' 300 mg.
CML fil-faži kronika pedjatrika (f'doża ta' 340 mg/m ²)	ANC < $1.0 \times 10^9/l$ u/jew plejtlits < $50 \times 10^9/l$	1. Waqqaf imatinib sakemm l-ANC $\geq 1.5 \times 10^9/l$ u l-plejtlits $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Erġa' ibda l-kura b'imatinib bid-doża ta' qabel (i.e. qabel ir-reazzjoni severa avversa). 3. Fil-każ li l-ANC jerga' ANC < $1.0 \times 10^9/l$ u/jew plejtlits < $50 \times 10^9/l$, irrepiti stadju 1 u erġa' ibda b'imatinib f'doża ridotta ta' 260 mg/m².
CML fil-faži aċċelerata u blast crisis u Ph+ ALL (doża tal-bidu ta' 600 mg)	^a ANC < $0.5 \times 10^9/l$ u/jew plejtlits < $10 \times 10^9/l$	1. Ara jekk iċ-ċitopenja hiex relatata mal-lewkimja (permezz ta' aspirat mill-mudullun jew bijospija). 2. Jekk iċ-ċitopenja ma tkunx relatata mal-lewkimja, naqqas id-doża ta' imatinib għal 400 mg. 3. Jekk iċ-ċitopenja tippersisti għal ġimagħtejn, erġa' naqqas għal 300 mg. 4. Jekk ċitopenja tippersisti għal 4 ġimghat u għadha mhix relatata ma' lewkimja, waqqaf imatinib sakemm l-ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ u l-plejtlits $\geq 20 \times 10^9/l$, imbagħad kompli bit-trattament b'doża ta' 300 mg.

Faži aċċelerata ta' CML u blast crisis fit-tfal (doża inizjali ta' 340 mg/m ²)	^a ANC < 0.5 x 10 ⁹ /l u/jew plejtlits < 10 x 10 ⁹ /l	1. Iċċekkja jekk iċ-ċitopenija hiex relatata mal-lewkimja (aspirat tal-mudullun jew bijopsija). 2. Jekk iċ-ċitopenija mhix marbuta ma' lewkimja, naqqas id-doża ta' imatinib għal 260 mg/m². 3. Jekk iċ-ċitopenija tippersisti għal ġimagħtejn, naqqas id-doża aktar għal 200 mg/m². 4. Jekk iċ-ċitopenija tippersisti għal 4 ġimgħat u għadha mhix relatata ma' lewkimja, waqqaf imatinib sakemm l-ANC ≥ 1 x 10⁹/l u l-plejtlits ≥ 20 x 10⁹/l, imbagħad kompli bit-trattament b'200 mg/m².
DFSP (doża ta' 800 mg)	ANC < 1.0 x 10 ⁹ /l u/jew plejtelets < 50 x 10 ⁹ /l	1. Waqqaf imatinib sakemm l-ANC ≥ 1.5 x 10⁹/l u l-plejtelets ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Erġa ibda l-kura b'imatinib b'600 mg. 3. Fil-każ li l-ANC jerga' < 1.0 x 10⁹/l u/jew il-plejtelets < 50 x 10⁹/l, erġa irrepeti Nru. 1 u erġa ibda imatinib b'doża mnaqqsa ta' 400 mg.
ANC = Għadd assolut ta' newtrofils (absolute neutrophil count) ^a li sseħħ wara mill-anqas xahar mill-bidu tal-kura		

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

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

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' imatinib fit-tfal b'MDS/MPD, DFSP, GIST u HES/CEL li għandhom inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati waqt provi kliniċi. Dejta disponibbli bħal issa hi 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 ħafif, moderat jew sever għandhom jingħataw l-anqas doża rakkomandata ta' 400 mg kuljum. Id-doża tista' titnaqqas jekk il-pazjent ma jkunx jiflaħ għaliha (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8 u 5.2).

Klassifika ta' fwied li ma jkunx jaħdem normali:

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

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

AST = aspartate aminotransferase

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 għaliha. Jekk jifilhu għaliha, id-doża tista' tiżdied jekk ikun hemm nuqqas ta' effikaċja (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Anzjani

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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

L-użu fl-istess żmien, ta' imatinib ma' prodotti mediċinali li jinduċu is-CYP3A4 (eż., dexamethasone,

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

Ipotirojdiżmu

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

Epatotossicità

Il-metaboliżmu 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-demem periferiku u enzimi tal-fwied għandhom ikunu monitorati bir-reqqa (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8, u 5.2). Għandu jingħad li pazjenti b'GIST jista' jkollhom metastazi epatika li tista' twassal għal indeboliment tal-fwied.

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

Retenzjoni ta' fluwidi

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

Pazjenti b'mard tal-qalb

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

F'pazjenti b'sindrome ipereziñofilika (HES) b'infiltrazzjoni okkulta ta' ċelloli HES fi ħdan il-mijokardijum, każijiet iżolati ta' xokk kardjoġeniku/disfunzjoni tal-ventrikolu tax-xellug ġew assoċjati ma' degranulazzjoni ta' ċelloli HES hekk kif pazjenti bdew terapija b'imatinib. Il-kondizzjoni kienet rappurtata bħala riversibbli meta ingħataw sterojdi b'mod sistemiku, miżuri ta' support ċirkulatorju, 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-gene PDGFR jistgħu jkunu assoċjati ma' livelli għoljin ta' eżinofils. Stima minn speċjalista kardjologu, ekokardjogramma u kejl tat-troponin fis-serum għandhom għaldaqstant ikunu konsidrati f'pazjenti b'HES/CEL, u f'pazjenti b'MDS/MPD assoċjati ma' livelli għolja ta' eżinofils qabel ma' jingħata imatinib. Jekk xi wiehed minnhom ikun anormali, segwi flimkien ma' speċjalista kardjologu u l-użu profilattiku ta' sterojdi sistemiċi (1-2 mg/kg) għal ġimgha jew ġimghatejn flimkien ma' imatinib għandu jkun konsidrat meta tinbeda t-terapija.

Emorraġija gastrointestinali

Fl-istudju f'pazjenti b' GIST li ma jistax jitneħħa b'operazzjoni u/jew li huwa metastatiku, emorraġiji gastrointestinali u fit-tumur kienu rappurtati (ara sezzjoni 4.8). Mit-tagħrif disponibbli, ma 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' emorraġġi f'pazjenti li jsofru minn GIST. Peress li żieda fil-vaskularit u tendenza ta' fsada hija parti naturali mill-proċess kliniku ta' GIST, prattiċi standard u proċeduri ta' monitoraġġ u maniġġjar ta' fsada fil-pazjenti kollha għandhom jintużaw.

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

Sindromu tad-diżintegrazzjoni tat-tumur

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

Riattivazzjoni tal-epatite B

Sehhet riattivazzjoni tal-epatite B f'pazjenti li huma portaturi kroniċi ta' dan il-virus wara li dawn il-pazjenti rċevew inibituri ta' tyrosine kinase BCR-ABL. Xi każijiet irriżultaw f'insuffiċjenza akuta tal-fwied jew f'epatite fulminanti li jwasslu għal trapjant tal-fwied jew għal riżultat fatali.

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

Fototossiċità

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

Mikroanġjopatija trombotika

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

Testijiet tal-laboratorju

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

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

F'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi, l-esponiment fil-plażma ta' imatinib jidher li jkunu oġhla minn dak f'pazjenti b'funzjoni tal-kliwi normali, probabbli minhabba livell għoli fil-plażma ta' alpha-acid

glycoprotein (AGP), proteina li tintrabat ma' imatinib, f'dawn il-pazjenti. Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi għandhom jingħataw l-aktar doża baxxa fil-bidu. Pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi għandhom ikunu kurati b'attenzjoni. Id-doża tista' titnaqqas jekk ma jkunux jifilhu għaliha (ara sezzjoni 4.2 u 5.2).

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

Popolazzjoni pedjatrika

Kienu rrapportati każijiet ta' dewmien fir-rata li biha ikunu qed jikbru tfal u preadolescenti mogħtija imatinib. Fi studju ta' osservazzjoni fil-popolazzjoni pedjatrika b'CML, kien irrappurtat tnaqqis statistikament sinifikanti (imma ta' rilevanza mhux ċerta klinikament) fil-punteggi ta' devjazzjoni standard tat-tul medju wara 12 u 24 xahar ta' trattament f'żewġ sottogruppi żgħar irrispettivament mill-istat ta' pubertà jew sess. Huwa rrakkomandat li wieħed josserva mill-qrib ir-rata li biha jkunu qed jikbru t-tfal meta jingħataw trattament b'imatinib (ara sezzjoni 4.8).

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

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

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

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

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

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

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

Minhabba żieda fir-riskji magħrufa ta' fsada flimkien mal-użu ta' imatinib (eż. emorragija), pazjenti li

jkollhom b'zonn ta' mediċini li jaħdmu kontra s-sistema tal-koagulazzjoni għandhom jirċievu heparin jew fil-forma standard jew b'ħala heparin li jkollha piż molekulari baxx, minflok derivattivi ta' coumarin b'ħal warfarin.

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

In-vitro, imatinib jimpediexxi paracetamol O-glucuronidation b'valur K_i ta' 58.5 mikromol/l. Din l-inibizzjoni ma gietx osservata in vivo wara l-ġħoti ta' imatinib 400 mg u paracetamol 1000 mg. Dożi oġħla ta' imatinib u paracetamol ma g'ewx studjati.

Għaldaqstant għandha tintuża kawtela meta jkun qed jintużaw dożi għoljin ta' imatinib u paracetamol flimkien.

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

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

Tqala

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

Treddigh

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

Fertilità

Fi studji mhux kliniċi, il-fertilità f'firien irġiel u nisa ma kenitx affettwata, minkejja li kienu osservati effetti fuq il-parametri riproduttivi (ara sezzjoni 5.3). Ma sarux studji fuq pazjenti mogħtija 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 jiġu avżati li jista' jkollhom effetti oħra mhux mixtieqa, bħal sturdament, vista mċajpra jew nuqqas ta' rqaq waqt il-kura b'imatinib. Għaldaqstant, għandu jkun rakkomandat li dejjem tintuża l-kawtela waqt is-sewqan jew waqt xi thaddim ta' magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

Fi provi kliniċi b'CML, it-twaqqif tal-mediċina minħabba reazzjonijiet avversi tal-mediċina kienu osservati f'2.4% tal-pazjenti li jkunu għadhom kif ġew dijanjostikati, 4% tal-pazjenti fil-fażi kronika avvanzata wara li falliet terapija b'interferon, 4% tal-pazjenti fil-fażi 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-mediċina f'4% tal-pazjenti.

Ir-reazzjonijiet avversi kienu simili fl-indikazzjonijiet kollha, bl-eċċezzjoni ta' tnejn. Kien hemm aktar

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

Meta imatinib kien kombinat ma' dozi għolja ta' kimoterapija f'pazjenti b'Ph+ ALL, tossiċità mumentanja tal-fwied dehret bħala żieda fil-livelli ta' transaminases u bilirubin fid-dem. Meta wiehed iqis id-database limitata dwar is-sigurtà, l-avvenimenti avversi rrapportati s'issa fit-tfal huma konsistenti mal-profil magħruf tas-sigurtà f'pazjenti adulti b'Ph+ ALL. Id-database dwar is-sigurtà għat-tfal b'Ph+ALL hija limitata ħafna minkejja li ma ġewx identifikati problemi godda dwar is-sigurtà.

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

Reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi li ġew irrapportati aktar minn darba huma elenkati fil-tabella li ġejja, skont is-sistema jew l-organi li jaffettwaw u skont il-frekwenza tagħhom. Il-kategoriji tal-frekwenzi huma

definiti bl-użu ta' din il-konvenzjoni li jmiss: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

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

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

Tabella 1 Sommarju f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Mhux komuni	Herpes zoster, herpes simplex, nasofaringite, pulmonite ¹ , sinužite, ċellulite, infezzjoni tan-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju, influwenza, infezzjoni tal-passaġġ tal-awrina, gastro-enteretite, sepsis
Rari	Infezzjoni tal-fungu
Mhux magħruf	Emorraġija mit-tumur/nekrozi tat-tumur*
Mhux magħruf	Riattivazzjoni tal-epatite B*
Disturbi fis-sistema immuni	
Mhux magħruf	Xokk anafilattiku*
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inkluzi ċesti u polipi)	
Rari	Sindromu tad-diżintegrazzjoni tat-tumur
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Komuni ħafna	Newtropsenja, tromboċitopenja, anemija
Komuni	Panċitopenja, newtropsenja bid-deni
Mhux komuni	Tromboċitemija, limfopenja, dipressjoni tal-mudullun, eżinofolja, limfadenopatija
Rari	Anemija emolitika, mikroangjopatija trombotika
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Komuni	Anoreksija
Mhux komuni	Ipokalimija, żieda fl-aptit, ipofosfatemija, nuqqas ta' aptit, deidrazzjoni, gotta, iperuricemija, iperkalcimija, iperglicimija, iponatrimija
Rari	Iperkalimija, ipomagneżimja
Disturbi psikjatriċi	
Komuni	Nuqqas ta' rqad
Mhux komuni	Dipressjoni, tnaqqis fil-libido, ansjetà
Rari	Stat konfużjonali
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni ħafna	Ugħiġ ta' ras ²
Komuni	Sturdament, paresteżija, tibdil tat-togħma, ipoesteżija
Mhux komuni	Emigranja, nġhas, sinkope, newropatija periferali, tixkil fil-memorja, xjatika, sindrome tas-sieq irrekwieta, tregħid, emorraġija ċerebrali
Rari	Żieda fil-pessjoni ta' ġol kranju, konvulżjonijiet, nevrite ottika
Mhux magħruf:	Edima ċerebrali*
Disturbi fl-ghajnejn	
Komuni	Edema ta' ħabbet il-ghajn, żieda fid-dmugħ, emorraġija tal-konguntiva, konguntivite, ghajn tinħass xotta, vista mċajpra
Mhux komuni	Iritazzjoni tal-ghajnejn, ugħiġ fl-ghajnejn, edema orbitali, emorraġija fl-isklera, emorraġija fir-retina, blefarite, edema makulari
Rari	Katarretti, glawkoma, papilledema
Mhux magħruf	Emorraġija fil-vitriju*
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
Mhux komuni	Vertiġini, tinnitè, telf ta' smigħ

Disturbi fil-qalb	
Mhux komuni	Palpitazzjonijiet, takikardja, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb ³ , edema fil-pulmun
Rari	Arritmija, fibrillazzjoni atrijali, attack tal-qalb, infart mijokardjaku, angina pectoris, effużjoni perikardjali
Mhux magħruf	Perikardite*, tamponade kardjaku*
Disturbi vaskulari⁴	
Komuni	Fwawar, emorraġija
Mhux komuni	Pressjoni għolja, ematoma, ematoma subdurali, kesha periferali, pressjoni baxxa, fenomenu ta' Raynaud
Mhux magħruf	Trombozi/emboliżmu*
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	
Komuni	Qtuġ ta' nifs, epistassi, sogħla
Mhux komuni	Effużjoni fil-plewra ⁵ , uġiġ fil-faringi u fil-laringi, faringite
Rari	Uġiġ fil-plewra, fibrozi fil-pulmun, pressjoni għolja fil-pulmun, emorraġija fil-pulmun
Mhux magħruf	Insuffiċjenza respiratorja akuta ¹¹ *, marda tal-interstizju tal-pulmun*
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni ħafna	Dardir, dijarea, rimettar, dispepsja, uġiġ fl-addome ⁶
Komuni	Gass fl-istonku, nefha fl-addome, ittella' mill-istonku, stitikezza, ħalq xott, gastrite
Mhux komuni	Stomatite, ulċeri fil-ħalq, emorraġija gastro-intestinali ⁷ , tifwieq, melena, esofagite, axxite, ulċera fl-istonku, rimettar tad-demem, kejlite, disfagġja, pankreatite
Rari	Kolite, iljus, marda tal-infjammazzjoni tal-imsaren
Mhux magħruf	Ileus/imblukkar tal-imsaren*, titqib gastro-intestinali*, divertikulite*, ektazja vaskulari tal-antrum tal-istonku (GAVE)*
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Komuni	Żieda fl-enzimi epatiċi
Mhux komuni	Iperbilirubinemija, epatite, suffejra
Rari	Insuffiċjenza epatika ⁸ , nekrozi epatika
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
Komuni ħafna	Edema mad-dawra tal-ġhajnejn, dermatite/ekżema/raxx
Komuni	Ħakk, edema fil-wieċ, ġilda xotta, ħmura, alopeċja, tgħereq ħafna matul il-lejl, reazzjoni ta' fotosensittività
Mhux komuni	Raxx bil-ponot, kontużjoni, żieda fl-ġharaq, urtikarja, ekkimozi, titbenġel malajr, ipotrikozi, ipopigmentazzjoni tal-ġilda, dermatite esfoljattiva, onikoklaži, follikulite, tikkek ħomor fil-ġilda, psorajizi, purpura, iperpigmentazzjoni tal-ġilda, joħorġu l-imsiemer, pannikulite ¹²
Rari	Dermatozi 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, pustulozi ekzantematuża mifruxa akuta (AGEP), pemfigu*
Mhux magħruf	Sindrome ta' eritrodisasteżija palmoplantari*, keratozi lichenoid*, lichen planus*, nekrolisi tossika tal-epidermide*, raxx ikkawżat mill-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS - drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)*, pseudoporfirja*
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni ħafna	Spazmi fil-muskoli u bughawwieġ, uġiġ muskuloskeletalri inklużi mijalġja ⁹ , artralġja, u uġiġ fl-ġhadam ¹⁰
Komuni	Nefha fil-ġogi
Mhux komuni	Ebusija fil-ġogi u l-muskoli, osteonekrosi*
Rari	Dgħufija muskolari, artrite, rabdomijolizi/mijopatija
Mhux magħruf	Ittardjar fit-tkabbir tat-tfal*

Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	
Mhux komuni	Ugħigh renali, demm fl-awrina, insuffiċjenza renali akuta, žieda fil-frekwenza tal-awrina
Mhux magħruf	Insuffiċjenza kronika tal-kliewi
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
Mhux komuni	Ginekomastja, funzjoni ħażina tal-erezzjoni, menorraġja, mestrwazzjoni irregolari, funzjoni sesswali ħażina, ugħigh fir-ras tal-beżżula, tkabbir tas-sider, edema fl-iskrotu
Rari	Corpus luteum emorraġiku/ċesta tal-ovarji emorraġika
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni ħafna	Ritenzjoni ta' fluwidi u edema, għeja
Komuni	Dgħufija, deni, anasarca, dehxi, tregħid
Mhux komuni	Ugħigh fis-sider, thossok ma tflahx
Investigazzjonijiet	
Komuni ħafna	Žieda fil-piż
Komuni	Tnaqqis fil-piż
Mhux komuni	Kreatinina fid-demm tiżdied, creatine phosphokinase fid-demm jiżdied, lactate dehydrogenase jiżdied, alkaline phosphatase fid-demm jiżdied
Rari	Amylase fid-demm jiżdied

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Riattivazzjoni tal-epatite B

Riattivazzjoni tal-epatite B ġiet irrappurtata f'assoċjazzjoni ma' BCR-ABL TKIs. Xi każijiet irriżultaw f'insuffiċjenza akuta tal-fwied jew f'epatite fulminanti li jwasslu għal trapjant tal-fwied jew għal riżultat fatali (ara sezzjoni 4.4).

Anormalitajiet fit-testijiet tal-laboratorju

Ematoloġija

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

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

Bijokimika

Żieda qawwija fil-livelli ta' transaminases (<5%) jew ta' 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 wiehded u ieħor, ġimgha). Il-kura kellha titwaqqaf għal kollox, minhabba abnormalitajiet fit-testijiet tal-laboratorju fuq il-funzjoni tal-fwied, f'inqas minn 1% tal-pazjenti b'CML. F'pazjenti b'GIST (studju B2222), żiediet ta' 6.8% tal-grad 3 jew 4 ALT (alanine aminotransferase) u żiediet ta' 4.8% ta' grad 3 jew 4 AST (aspartate aminotransferase) kienu evidenti. Iż-żieda fil-bilirubin kienet taħt 3%.

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Esperjenza b'doži oġhla mid-doża terapewtika rrakkomandata hija limitata. Każi iżolati ta' doża eċċessiva b'imatinib kienu rappurtati b'mod spontanju u fil-letteratura. F'każ ta' doża eċċessiva l-pazjent għandu jiġi osservat u kura sintomatika xierqa għandha tingħata. Ġeneralment ir-riżultat irrappurtat f'dawn il-każijiet kien "mar għall-aħjar" jew "fieg". Każijiet li kienu rappurtati fuq firxa ta' doži differenti kienu kif ġej:

Popolazzjoni adulta

1200 mg sa 1600 mg (tul ta' żmien ivarja minn jum 1 sa 10 ijiem): Nawsja, rimettar, dijarea, raxx,

eritema, edima, nefha, ghejja, spażmi fil-muskoli, tromboċitopenija, panċitopenija, uġiġh fl-addome, uġiġh ta' ras, nuqqas t'aptit.

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

6400 mg (doża waħda): Każ wiehed irrappurtat fil-letteratura ta' pazjent wiehed li sofra minn nawsja, rimettar, uġiġh fl-addome, deni, nefha fil-wiċċ, għadd imnaqqas ta' newtrofils, żieda fit-transaminases 8 g sa 10 g (doża waħda): Rimettar u uġiġh gastrointestinali kienu rrappurtati.

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Effetti farmakodinamiċi

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

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

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

Studji kliniċi fil-lewkimja majelojd kronika

L-effikaċja ta' imatinib hija bbażata fuq ir-rati ta' rispons globali ematoloġiċi u ċitogenetiċi u sopravivenza mingħajr avvanz. Bl-eċċezzjoni ta' CML fil-fażi kronika li tkun għada kif ġiet

dijanostikata, ma hemmx provi b'kontroll li juru xi benefiċċju mill-aspett kliniku, b'hal xi titjib fis-sintomi li għandhom x'jaqsmu mal-marda jew xi żieda fis-sopravivenza.

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

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

Il-fażi I-kronika, li tkun għada kif giet dijanostikata

Dan l-istudju ta' fażi III qabbel il-kura b' imatinib waħdu mal-kura b'taħlita ta' interferon-alpha (IFN) u cytarabine (Ara-C) flimkien. Dawk il-pazjenti li wrew nuqqas ta' rispons għall-kura (nuqqas ta' rispons ematoloġiku sħiħ (CHR) mas-6 xahar, numru ta' ċelluli bojod li jkun qed jiżdied, l-ebda rispons ċitogenetiku sinifikanti (MCyR) sar-24 xahar), jew li ma baqgħux jirrispondu għall-kura daqs kemm kienu fil-bidu (telfien ta' CHR jew ta' MCyR), jew li wrew intolleranza qawwija għall-kura, tħallew jaqilbu minn tip ta' trattament għall-ieħor. F'dawk li ħadu imatinib, id-doża kienet ta' 400 mg kuljum. F' dawk li ħadu IFN, il-pazjenti kienu kurati b'doża mira ta' IFN ta' 5 MIU/m²/jum, taht il-ġilda, flimkien ma' Ara-C 20 mg/m²/jum, taht il-ġilda, għal 10 ijiem/xahar.

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

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

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

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

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

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

Total ta' 71 (12.8%) u 85 (15.4%) ta' pazjenti mietu fil-gruppi ta' imatinib u IFN + Ara-C, rispettivament. Fl-84 xahar is-sopravivenza globali hija stmata 86.4% (83, 90) vs 83.3% (80, 87) filgrupp randomised imatinib u IFN + Ara-C, rispettivament (p=0.073, test log-rank). Dan l-endpoint żmien-għall-event huwa effettwat bil-qawwa mill-qlib minn IFN+Ara-C għal imatinib. L-effett ta' imatinib fuq sopravivenza fil-fażi kronika, CML li jkun għadu kif ġie dijanjostikat ġie eżaminat aktar f'analizi retrospettiva bid-dejta t'hawn fuq li kienet rappurtata bi imatinib mad-dejta primarja minn

studju ieħor ta' Fażi III b'IFN+Ara-C (n=325) b'regimen identiku. F'din l-analiżi retrospettiva, issuperjorità ta' imatinib fuq IFN+Ara-C fis-sopravivenza globali kienet dimostrata ($p < 0.001$); fi żmien 42 xahar, 47 (8.5%) pazjenti fuq imatinib u 63 (19.4%) pazjenti fuq IFN+Ara-C kienu mietu.

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

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

Il-fażi kronika, meta Interferon ma ħadimx

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

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

Il-fażi aċċelerata

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

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

Majelojd blast crisis

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

baqa' inbdew fuq doża ta' 600 mg.

Il-varjant ewlieni tal-effikaċa kien ir-rata ta' rispons ematoloġiku, li ġie rapportat bħala, jew rispons ematoloġiku komplut, jew l-ebda evidenza ta' lewkimja, jew ir-ritorn għal CML fil-fażi kronika bl-użu tal-istess kriterji li ntużaw fl-istudju fuq il-fażi aċċelerata. F'dan l-istudju, 31% tal-pazjenti kellhom reazzjoni ematoloġika (36% f'pazjenti mhux ikkurati minn qabel u 22% f'pazjenti li kienu kurati minn qabel). Ir-rata tar-rispons kienet ukoll oġġla fil-pazjenti li ħadu doża ta' 600 mg (33%) meta mqabbla mal-pazjenti li kienu ħadu doża ta' 400 mg (16%, $p=0.0220$). L-istima kurrenti tas-sopravivenza medjana f'dawk li ma kienux ħadu trattament minn qabel u f'dawk li kienu ħaduh kienet ta' 7.7 u 4.7 xhur, rispettivament.

Limfojd blast crisis

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

Tabella 3 Rispons f'adult bl-istudji CML

	Studju 0110 Dejta ta' 37 xahar Fażi Kronika, meta IFN ma ħadimx (n=532)	Studju 0109 Dejta ta' 40.5 xahar Fażi aċċelerata (n=235)	Studju 0102 Dejta ta' 38 xahar Majelojd blast crisis (n=260)
	% tal-pazjenti ($CI_{95\%}$)		
Rispons ematoloġiku ¹	95% (92.3–96.3)	71% (65.3–77.2)	31% (25.2–36.8)
Rispons ematoloġiku komplut (CHR)	95%	42%	8%
L-ebda evidenza ta' lewkimja (NEL)	Ma jgħodd	12%	5%
Ritorn għall-fażi l-kronika (RTC)	Ma jgħodd	17%	18%
Rispons ċitogenetiku maġġuri ²	65% (61.2–69.5)	28% (22.0–33.9)	15% (11.2–20.4)
Komplut	53%	20%	7%
(Konfermat ³) [CI ta' 95%]	(43%) [38.6–47.2]	(16%) [11.3–21.0]	(2%) [0.6–4.4]
Parzjali	12%	7%	8%
¹Kriterji ta' rispons ematoloġiku (ir-risponsi kollha jridu jkunu kkonfermati wara ≥ 4 ġimgħat): CHR: Studju 0110 [WBC < $10 \times 10^9/l$, plejtlits < $450 \times 10^9/l$, majeloċita+metamajeloċita < 5% fid-dem, l-ebda blasts u promajeloċiti fid-dem, bażofili < 20%, l-ebda involviment 'l barra mill-mudullun] u fi studji 0102 u 0109 [ANC ≥ $1.5 \times 10^9/l$, plejtlits ≥ $100 \times 10^9/l$, l-ebda blasts fid-dem, blasts BM < 5% u l-ebda mard barra l-mudullun] NEL L-istess kriterji bħal ta' CHR imma ANC ≥ $1 \times 10^9/l$ u plejtlits ≥ $20 \times 10^9/l$ (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 hlief għall-involviment tal-milsa u tal-fwied (għal 0102 u 0109 biss) BM = Mudullun, PB = demm fil-periferiji ²Kriterji għar-risponsijiet ċitogenetiċi: Rispons maġġuri jiġbor flimkien kemm ir-risponsi kompluti kif ukoll dawk parzjali: kompluti (0% ta' metafazijiet Ph+), parzjali (1-35%). ³Rispons ċitogenetiku komplut ikkonfermat permezz tat-tieni valutazzjoni ċitogenetika tal-mudullun magħmula mill-inqas xahar wara l-ewwel studju fuq il-mudullun.			

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

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

Provi kliniċi f'Ph+ ALL

Ph+ ALL li jkunu għadhom kif ġew dijanjostikati

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

Ir-riżultati li kienu osservati f'popolazzjoni ta' 211 pazjenti li kienu għadhom kif ġew dijanjostikati Ph+ ALL f'erba' studji kliniċi mingħajr kontroll (AAU02, ADE04, AJP01 u AUS01) huma konsistenti mar-riżultati deskritti hawn fuq. Imatinib kombinat ma' induzzjoni b'kemoterapija (ara Tabella 3) wassal għal rata ta' rispons ematoloġiku komplet ta' 93% (147 minn 158 pazjenti li setgħu jkunu evalwati) u f'rata ta' rispons ċitogenetika maġġuri ta' 90% (19 minn 21 pazjenti li setgħu jkunu evalwati). Ir-rata ta' rispons molekulari komplet kienet 48% (49 minn 102 pazjenti li setgħu jkunu evalwati). Sopravivenza ħielsa mill-marda (DFS) u sopravivenza globali (OS) qabżu sena 1 b'mod fiss u kienu superjuri għall-kontroll storiku (DFS p<0.001; OS p<0.0001) f'żewġ studji (AJP01 u AUS01).

Tabella 4 Reġimen ta' kimoterapija kombinata ma' imatinib

Studju ADE10	
Qabel il-fażi	DEX 10 mg/m ² orali, jiem 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., jiem 3, 4, 5; MTX 12 mg <i>intrathecal</i> , jum 1

Induzzjoni tar-remissjoni	DEX 10 mg/m ² orali, jiem 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., jiem 7, 14; IDA 8 mg/m ² i.v. (0.5 h), jiem 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² i.v. (1 h) jum 1; Ara-C 60 mg/m ² i.v., jiem 22-25, 29-32
Terapija t'acċertament I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 h), jiem 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² orali, jiem 1-20
Terapija t'acċertament II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), jiem 1-5; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 h), jiem 1-5
Studju AAU02	
Terapija t'induzzjoni (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicin 30 mg/m ² i.v., jiem 1-3, 15-16; VCR 2 mg doża totali i.v., jiem 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² i.v., jiem 1, 8; Prednisone 60 mg/m ² orali, jiem 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² orali, jiem 1-28; MTX 15 mg <i>intrathecal</i> , jiem 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg <i>intrathecal</i> , jiem 1, 8, 15, 22; Methylprednisolone 40 mg <i>intrathecal</i> , jiem 1, 8, 15, 22
Acċertament (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1,000 mg/m ² /12 h i.v. (3 h), jiem 1-4; Mitoxantrone 10 mg/m ² i.v. jiem 3-5; MTX 15 mg <i>intrathecal</i> , jum 1; Methylprednisolone 40 mg <i>intrathecal</i> , jum 1
Studju ADE04	
Qabel il-faži	DEX 10 mg/m ² orali, jiem 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., jiem 3-5; MTX 15 mg <i>intrathecal</i> , jum 1
Terapija ta' induzzjoni I	DEX 10 mg/m ² orali, jiem 1-5; VCR 2 mg i.v., jiem 6, 13, 20; Daunorubicin 45 mg/m ² i.v., jiem 6-7, 13-14
Terapija ta' induzzjoni II	CP 1 g/m ² i.v. (1 h), jiem 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), jiem 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² orali, jiem 26-46
Terapija t'acċertament	DEX 10 mg/m ² orali, jiem 1-5; Vindesine 3 mg/m ² i.v., jum 1; MTX 1.5 g/m ² i.v. (24 h), jum 1; Etoposide 250 mg/m ² i.v. (1 h) jiem 4-5; Ara-C 2x 2 g/m ² i.v. (3 h, q 12 h), jum 5
Studju AJP01	
Terapija ta' induzzjoni	CP 1.2 g/m ² i.v. (3 h), jum 1; Daunorubicin 60 mg/m ² i.v. (1 h), jiem 1-3; Vincristine 1.3 mg/m ² i.v., jiem 1, 8, 15, 21; Prednisolone 60 mg/m ² /jum orali
Terapija t'acċertament	Alternar bejn kors ta' kimoterapija: Kimoterapija b'doża għolja ta' MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), jum 1, u Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12 h), jiem 2-3, għal 4 ċikli
Manteniment	VCR 1.3 g/m ² i.v., jum 1; Prednisolone 60 mg/m ² orali, jiem 1-5
Studju AUS01	
Terapija ta' induzzjoni-acċertament	Regimen iper-CVAD: CP 300 mg/m ² i.v. (3 h, q 12 h), jiem 1-3; Vincristine 2 mg i.v., jiem 4, 11; Doxorubicine 50 mg/m ² i.v. (24 h), jum 4; DEX 40 mg/jum f'jiem 1-4 u 11-14, alternati b'MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), jum 1, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 h, q 12 h), jiem 2-3 (total ta' 8 korsijiet)
Manteniment	VCR 2 mg i.v. kull xahar għall-13-il xahar; Prednisolone 200 mg orali, 5 jiem kull xahar għall-13-il xahar
Ir-regimens ta' kura kollha jinkludu l-użu ta' sterojdi sabiex tevita mard tas-CNS.	
Ara-C: cytosine arabinoside; CP: cyclophosphamide; DEX: dexamethasone; MTX: methotrexate; 6-MP: 6-mercaptopurine VM26: Teniposide; VCR: vincristine; IDA: idarubicine; i.v.: għal ġol-vini	

Popolazzjoni pedjatrika

Fl-istudju I2301, total ta' 93 pazjent pedjatriċi, adolexxenti u adulti żgħażaġh (minn sena sa 22 sena) b'Ph+ ALL issiehbha fi prova ta' fażi III *open-label*, multiċentrika, b'koorti sekwenzjali, mhux randomizzata, u ngħataw kura 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 tnedija bikrija ta' Imatinib minn koorti għal koorti; koorti 1 jirċievi l-inqas intensità u koorti 5 jirċievi l-oġhla intensità ta' imatinib (l-ikbar dewmien f'jiem b'doża ta' Imatinib kuljum b'mod kontinwu matul l-ewwel korsijiet ta' kura b'kimoterapija). Espożizzjoni kontinwa kuljum għal Imatinib kmieni waqt il-proċess ta' kura flimkien ma' kimoterapija lil pazjenti f'koorti 5 (n=50) tejbet is-sopravivenza hielsa minn kull episodju (EFS) f'4 snin meta mqabbel mal-kontrolli storiċi (n=120), li ngħataw kimoterapija 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 % meta mqabbel mal-44.8 % fil-kontrolli storiċi. 20 mill-50 (40 %) pazjent f'koorti 5 ingħataw trapjant ta' ċelloli staminali ematopoetiċi.

Tabella 5 Kors ta' kimoterapija użat flimkien ma' imatinib fi studju I2301

Blokk 1 ta' tishih (3 ġimghat)	VP-16 (100 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 1-5 Ifosfamide (1.8 g/m ² /kuljum, IV): jiem 1-5 MESNA (360 mg/m ² /doża q3h, x 8 doži/kuljum, IV): jiem 1-5 G-CSF (5 µg/kg, SC): jiem 6-15 jew sa ANC > 1500 post nadir IT Methotrexate (aġġustata skont l-età): jum 1 BISS Terapija IT trippla (aġġustata skont l-età): jum 8, 15
Blokk 2 ta' tishih (3 ġimghat)	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 trippla (aġġustata skont l-età): jum 1 ARA-C (3 g/m ² /doża q 12 h x 4, IV): jiem 2 u 3 G-CSF (5 µg/kg, SC): jiem 4-13 jew sa ANC > 1500 post nadir
Blokk 1 ta' tnedija mill-ġdid (3 ġimghat)	VCR (1.5 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 1, 8, u 15 DAUN (45 mg/m ² /bolus kuljum, IV): jiem 1 u 2 CPM (250 mg/m ² /doża q12h x 4 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 post nadir Terapija IT trippla (aġġustata skont l-età): jiem 1 u 15 DEX (6 mg/m ² /kuljum, PO): jiem 1-7 u 15-21
Blokk 1 ta' intesifikazzjoni (9 ġimghat)	Methotrexate (5 g/m ² fuq medda ta' 24 siegħa, IV): jiem 1 u 15 Leucovorin (75 mg/m ² fis-36 siegħa, IV; 15 mg/m ² IV jew PO q6h x 6 doži)iii: Jiem 2, 3, 16, u 17 Terapija IT trippla (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 post nadir ARA-C (3 g/m ² , q12h, IV): jiem 43, 44 L-ASP (6000 IUnitajiet/m ² , IM): jum 44
Blokk 2 ta' tnedija mill-ġdid (3 ġimghat)	VCR (1.5 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 1, 8 u 15 DAUN (45 mg/m ² /bolus kuljum, IV): jiem 1 u 2 CPM (250 mg/m ² /doża q12h x 4 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 trippla (aġġustata skont l-età): jiem 1 u 15 DEX (6 mg/m ² /kuljum, PO): jiem 1-7 u 15-21
Blokk 2 ta' intesifikazzjoni (9 ġimghat)	Methotrexate (5 g/m ² fuq medda ta' 24 siegħa, IV): jiem 1 u 15 Leucovorin (75 mg/m ² fis-36 siegħa, IV; 15 mg/m ² IV jew PO q6h x 6 doži)iii: jiem 2, 3, 16, u 17 Terapija IT trippla (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 post nadir ARA-C (3 g/m ² , q12h, IV): jiem 43, 44 L-ASP (6000 IUnitajiet/m ² , IM): jum 44
Manteniment (ċikli ta' 8 ġimgħat) Ċikli 1–4	MTX (5 g/m ² fuq medda ta' 24 siegħa, IV): jum 1 Leucovorin (75 mg/m ² fis-36 siegħa, IV; 15 mg/m ² IV jew PO q6h x 6 doġi)iii: jiem 2 and 3 Terapija IT trippla (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 /ġimgħa, 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
Manteniment (ċikli ta' 8 ġimgħat) Ċiklu 5	Irradjazzjoni kranjali (Blok 5 biss) 12 Gy fi 8 frazzjonijiet għall-pazjenti kollha li huma CNS1 u CNS2 waqt id-dijanjozi 18 Gy f'10 frazzjonijiet għal pazjenti li huma CNS3 waqt id-dijanjozi VCR (1.5 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 1, 29 DEX (6 mg/m ² /kuljum, PO): jiem 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /kuljum, PO): jiem 11-56 (Miżmuma 6-MP matul is-6-10 ijiem ta' irradjazzjoni kranjali mibdija fl-ewwel jum ta' Ċiklu 5. Ibda 6-MP fl-ewwel jumwara t-tmiem tal-irradjazzjoni kranjali.) Methotrexate (20 mg/m ² /ġimgħa, PO): jiem 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Manteniment (ċikli ta' 8 ġimgħat) Ċikli 6-12	VCR (1.5 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 1, 29 DEX (6 mg/m ² /kuljum, PO): jiem 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /kuljum, PO): jiem 1-56 Methotrexate (20 mg/m ² /ġimgħa, PO): jiem 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

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

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

Provi kliniċi f'MDS/MPD

L-esperjenza b'imatinib għal din l-indikazzjoni hija limitata ħafna u hija bażata fuq rati ta' rispons

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

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

Minbarra hekk, 24 pazjent ieħor b'MDS/MPD kienu rappurtati f'13-il publikazzjoni. 21 pazjent kienu kurati b'imatinib 400 mg kuljum, waqt it-3 pazjenti l-oħra irċewew doži aktar baxxi. Fi ħdax-il pazjent, tibdil fil-ġene PDGFR kien misjub, 9 minnhom kisbu CHR u 1 PHR. L-etajiet ta' dawn il-pazjenti kienu bejn 2 u 79 sena. F'publikazzjoni reċenti tagħrif aġġornat minn 6 minn dawn il-11 il-pazjent ħabbar li dawn il-pazjenti kollha baqgħu taħt kontroll (medda bejn 32-38 xahar). L-istess publikazzjoni rappurtat dejta fuq żmien twil ta' follow-up minn 12 pazjenti b'MDS/MPD b'tibdil fil-ġene PDGFR (5 pazjenti minn studju B2225). Dawn il-pazjenti irċewew imatinib għal medjan ta' 47 xahar (medda 24 jum-60 xahar). F'6 minn dawn il-pazjenti, il-follow-up issa jaqbeż l-4 snin. Hdx il-pazjent kisbu CHR malajr, għaxra kellhom fejqan għal kollox mill-anormalitajiet ċitogenetiċi u tnaqqis jew tneħħija tat-transcripts ta' fużjoni kif imkejila mill-RT-PCR. Risponsijiet ematoloġiċi u ċitogenetiċi inżammu għall-medja ta' 49 xahar (medda bejn 19 u 60) u 47 xahar (medda 16-59), rispettivament. Is-sopravivenza globali hija 65 xahar minn meta saret id-dijanjożi (medda 25-234). L-użu ta' imatinib f'pazjenti li ma jkollhomx traslokazzjoni ġeneralment ma tirriżulta fl-ebda titjeb.

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

Provi Kliniċi f'HES/CEL

Prova klinika waħda open label, f'ħafna ċentri, ta' Fażi II (studju B2225) kien imwettaq billi imatinib kien ittestjat f'popolazzjonijiet diversi ta' pazjenti li jsofru minn mard li jheddu l-ħajja assoċjati ma' Abl, Kit jew PDGFR proteini tyrosine kinases. Dan l-istudju kien jinkludi 14 pazjenti b'HES/CEL li kienu trattati b'imatinib minn 100 mg sa 1,000 mg kuljum. 162 pazjent ieħor b'HES/CEL, rappurtati f'35 rapporti ta' każijiet u serje ta' każijiet li ġew publikati irċewew imatinib b'doži bejn 75 mg sa 800 mg kuljum. Anormalitajiet ċitogenetiċi kienu evalwati f'117 mill-popolazzjoni kollha ta' 176 pazjent. F'61 minn dawn il-117 pazjent FIP1L1-PDGFR α fusion kinase kien identifikat. Erba' pazjenti oħra instabu positivi għal FIP1L1-PDGFR α f'3 rapporti oħra li ġew publikati. Il-65 pazjenti kollha li kienu positivi għal FIP1L1-PDGFR α fusion kinase kisbu CHR li nżamm għal xhur (medda bejn 1+ sa 44+ xhur ċensurati fil-ħin meta ġew rappurtati). Hekk kif rappurtat f'publikazzjoni riċenti, 21 minn dawn is-65 pazjent kisbu wkoll remissjoni kompleta molekulari b'follow-up medju ta' 28 xahar (medda 13-67 xahar). L-etajiet ta' dawn il-pazjenti kienu bejn 25 u 72 sena. Minbarra hekk, titjeb fis-sintomoloġija u anormalitajiet oħrajn fil-funzjoni hażina ta' l-organi kienu rappurtati mill-investigaturi

fir-rapporti ta' dawn il-każijiet. Titjeb kienu rappurtati fis-sistemi kardijaċi, nervużi, ġilda/tessut ta' taħt il-ġilda, respiratorju/toraċiku/medjastinali/muskolu-skelettrali/ *connective tissue*/vaskulari, u gastro-intestinali.

M'hemmx provi kkontrollati fost pazjenti pedjatriċi b'HES/CEL. Kienu rappurtati 3 pazjenti b'HES u CEL b'assoċjazzjoni ma' riarrangamenti tal-gene PDGFR fi 3 pubblikazzjonijiet. L-età ta' dawn il-pazjenti kienet minn sentejn sa 16-il sena u imatinib ingħata f'doża ta' 300 mg/m² kuljum jew f'doži li jvarjaw minn 200 sa 400 mg kuljum. Il-pazjenti kollha kellhom rispons ematoloġiku, rispons ċitogenetiku u/jew rispons molekulari shih.

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

Sar studju wieħed ta' fażi II, *open-label, randomised*, minghajr kontroll, u multinazzjonali f'pazjenti li kellhom tumuri tal-istroma gastrointestinali (GIST, *gastrointestinal stromal tumours*) li ma setghux jitneħħew b'operazzjoni jew inkella li kienu malinni u mifruxin. F'dan l-istudju 147 pazjent ġew reklutati u mqassma b'mod randomised biex jiehdu jew 400 mg jew inkella 600 mg mill-halq, darba kuljum għal sa 36 xahar. L-età ta' dawn il-pazjenti kienet tvarja minn 18 sa 83 sena u dawn il-pazjenti kellhom dijanjosi patoloġika ta' GIST malinn pożittiv għall-Kit li ma setghax jitneħħa b'operazzjoni/jew inkella li kien metastatiku. Bħala rutina, kienu dejjem isiru testijiet tal-immunoistokimika b'anti-korpi Kit (A-4502, anti-serum poliklonali tal-fenek, 1;100; Korporazzjoni DAKO, Carpinteria, CA) skont analiżi permezz ta' metodu ta' kumpless magħmul minn avidin-biotin-peroxidase wara li jkun irkuprat l-antiġen.

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

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

	Id-doži kollha (n=147)
	400 mg (n=73) 600 mg (n=74)
L-aqwa rispons	
	n (%)
Rispons komplut	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 tal-analiżi li sar fl-intervall kisbu rispons parzjali b'kura itwal (segwitu medjan ta' 31 xahar). Iż-żmien medjan għar-rispons kien ta' 13-il ġimgħa (C.I. ta' 95% 12-23). Iż-żmien medjan għall-falliment tat-trattament f'dawk li wrew rispons kien ta' 122 ġimgħa (C.I. ta' 95% 106-147), filwaqt li fil-popolazzjoni globali tal-istudju kienet ta' 84 ġimgħa (C.I. ta' 95% 71-109). Il-medjan tas-sopravivenza globali ma nlaħaqx. L-istima Kaplan-Meier tas-sopravivenza wara 36-xahar ta' segwitu hija ta' 68%.

F'żewġ studji kliniċi (studju B2222 u studju tad-differenzi bejn grupp u iehor S0033), id-doża ta'

kuljum ta' imatinib kienet miżjuda għall 800 mg f'pazjenti bi progressjoni b'dozi ta' kuljum aktar baxxi ta' 400 mg u 600 mg. Id-doża ta' kuljum kienet miżjuda għal 800 mg f'total ta' 103 pazjenti; 6 pazjenti kisbu rispons parzjali u f'21 il-marda giet stabbli wara žieda fid-doża b'benefiċċju kliniku globali ta' 26%. Mit-tagħrif tas-sigurtà disponibbli, žieda fid-doża għal 800 mg kuljum f'pazjenti bi progressjoni b'dozi aktar baxxi ta' 400 mg u 600 mg kuljum ma jidhix li taffettwa l-profil tas-sigurtà ta' imatinib.

Studji kliniċi b'GIST awżiljari

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

Il-punt aħħari primarju tal-istudju kien li pazjenti jibqgħu hajjin mingħajr ma terġa' toħroġ il-marda (RFS, *recurrence-free survival*), iddefinit 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 reġax kellhom il-marda wara 38 xahar fil-grupp ta' imatinib vs. 20 xahar fil-grupp bi placebo (CIs ta' 95%, [30 – ma tistax tittiehed stima]; [14 – ma tistax tittiehed stima], rispettivament); (proporzjon ta' periklu = 0.398 [0.259-0.610], $p < 0.0001$). Wara sena l-RFS globali kien aħjar b'mod sinifikanti għal imatinib (97.7%) vs. placebo (82.3%), ($p < 0.0001$). Ir-riskju li l-marda terġa' toħroġ għalhekk tnaqqas b'bejn wiehded u iehor b'89% meta mqabbel ma' placebo (proporzjon ta' periklu = 0.113 [0.049-0.264]).

Ir-riskju li l-marda terġa' toħroġ f'pazjenti wara l-operazzjoni ta' GIST primarju tagħhom kien stmat b'mod retrospettiv fuq bażi tal-fatturi pronjożi li ġejjin: daqs tat-tumur, indiċi mitotiku, post fejn qiegħed it-tumur. Data dwar l-indiċi mitotiku kienet disponibbli għal 556 mill-popolazzjoni ta' 713-il pazjent b'intenzjoni li jiġu ttrattati (ITT, *intention-to-treat*). Ir-riżultati tal-analiżi tas-sottogrupp skont il-klassifikazzjonijiet tar-riskju tal-Istituti Nazzjonali tas-Saħħa (NIH, *National Institutes of Health*) tal-Istati Uniti u tal-Istitut tal-Patoloġija tal-Forzi Armati (AFIP, *Armed Forces Institute of Pathology*) tal-Istati Uniti huma murija fit-Tabella 7. L-ebda benefiċċju ma kien osservat fil-gruppi ta' riskju baxx u fil-gruppi ta' riskju baxx hafna. L-ebda benefiċċju ta' sopravivenza globali ma kien osservat.

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

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

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

Studju iehor multiċentriku, *open label*, ta' fażi III (SSG XVIII/AIO) qabbel trattament ta' 12-il xahar ta' imatinib 400 mg/jum kontra trattament ta' 36 xahar f'pazjenti wara tnehhija kirurġika ta' GIST u wiehded minn dawn li ġejjin: dijametru tat-tumur > 5 ċm u għadd mitotiku $> 5/50$ high power fields

(HPF); jew dijametru tat-tumur > 10 ċm u kwalunkwe għadd mitotiku jew tumur ta' kull daqs bl-għadd mitotiku > 10/50 HPF jew tumuri li nfaqqhu fil-kavità peritonali. Kien hemm b'kollox 397 pazjent li taw il-kunsens u gew randomizzati għall-istudju (199 pazjent fil-grupp ta' 12-il xahar u 198 pazjent fil-grupp ta' 36 xahar), bl-età medja ta' 61 sena (firxa ta' 22 sa 84 sena). Iż-żmien medjan ta' segwitu kien ta' 54 xahar (mid-data ta' randomizzazzjoni sad-data tat-twaqqif), b'total ta' 83 xahar bejn l-ewwel pazjent randomizzat u d-data tat-twaqqif.

Il-punt aħħari primarju tal-istudju kien is-sopravivenza mingħajr rikorrenza (RFS, *recurrence-free survival*), iddefinit bħala ż-żmien mid-data ta' randomisation sad-data ta' rikorrenza jew mewt minhabba kwalunkwe kawża.

Sitta u tletin (36) xahar ta' kura b'imatinib tawlu b'mod sinifikanti l-RFS imqabbel ma' 12-il xahar ta' trattament b'imatinib (bi Proporzjoni ta' Periklu (HR, *Hazard Ratio*) globali = 0.46 [0.32, 0.65], $p < 0.0001$) (Tabella 8, Figura 1).

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

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

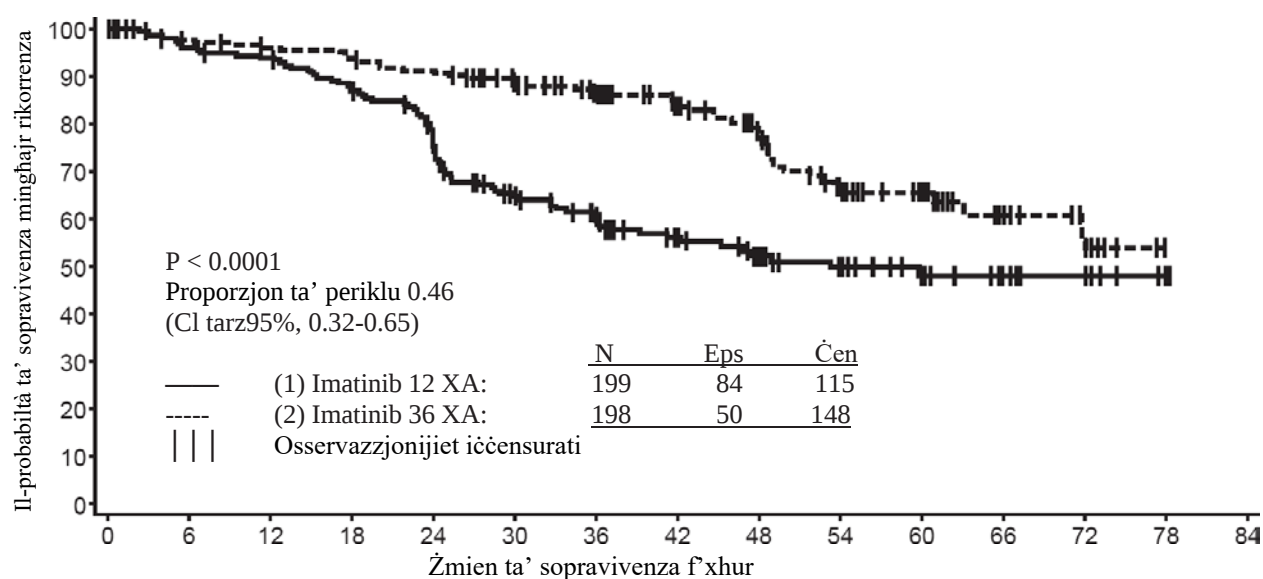
L-għadd totali ta' mwiet kien ta' 25 għall-grupp ta' 12-il xahar ta' kura u ta' 12 għall-grupp ta' 36 xahar ta' kura.

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

Tabella 8 Trattament ta' 12-il xahar u 36 xahar b'imatinib (Prova SSGXVIII/AIO)

RFS	Grupp ta' 12-il xahar ta' kura %(CI)	Grupp ta' 36 xahar ta' kura %(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)

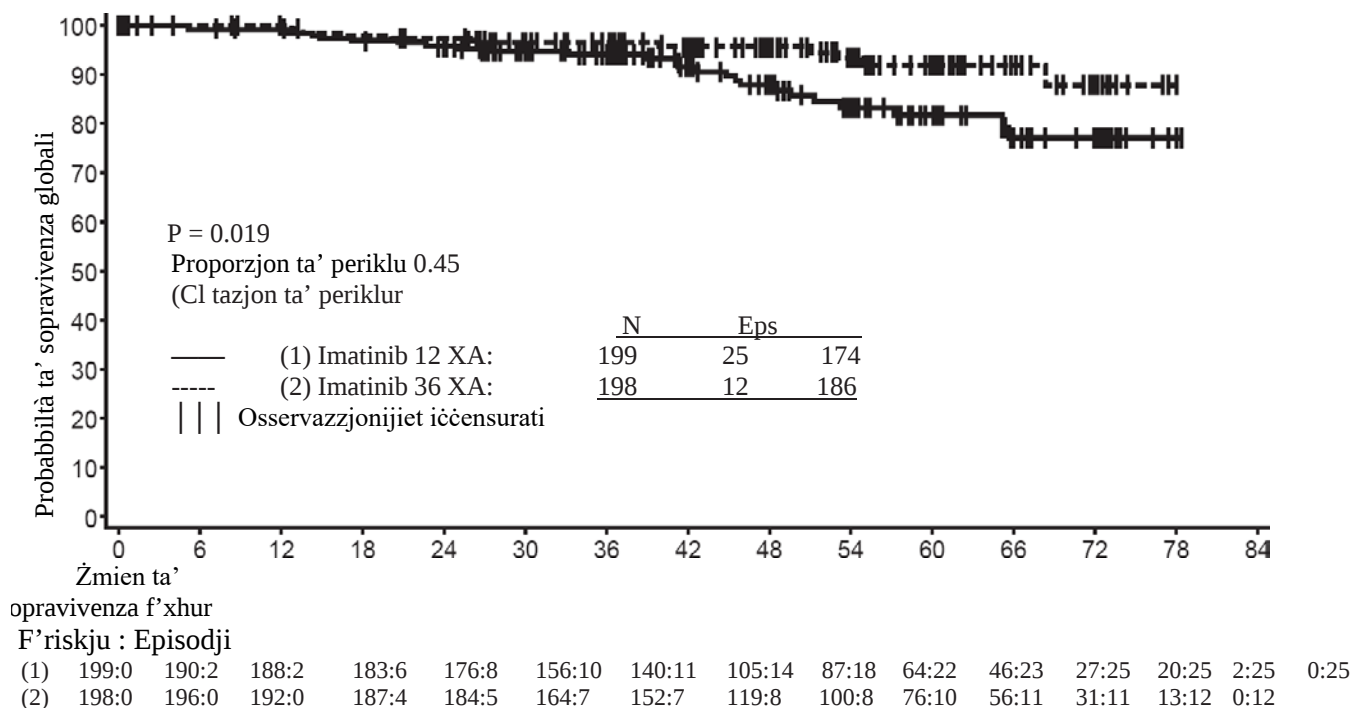
Figura 1 L-istimi Kaplan-Meier għall-punt ahhari primarju ta' sopravivenza minghajr rikorrenza (popolazzjoni ITT)



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 ghas-sopravivenza shiha (popolazzjoni ITT)



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

Studji kliniċi f'DFSP

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

M'hemmx provi kkontrollati fost pazjenti pedjatriċi b'DFSP. Kienu rappurtati 5 pazjenti b'DFSP u b'assoċjazzjoni ma' riarrangamenti tal-gene PDGFR fi 3 pubblikazzjonijiet. L-età ta' dawn il-pazjenti kienet minn trabi tat-twelid sa 14-il sena u imatinib ingħata f'doża ta' 50 mg kuljum jew f'dożi li jvarjaw minn 400 sa 520 mg/m² kuljum. Il-pazjenti kollha kellhom rispons parzjali u/jew shiħ.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetiċi ta' imatinib

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

Assorbiment

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

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

Il-metabolit ewlieni fiċ-ċirkolazzjoni li jirriżulta mill-metaboliżmu ta' imatinib fil-bniedem huwa d-derivat ta' N-demethylated piperazine, li *in vitro* għandu saħħa daqs is-sustanza oriġinali. L-AUC tal-plażma għal dan il-metabolit kienet biss ta' 16% tal-AUC għal imatinib. Ir-rabta tal-proteina fil-plażma tal-metabolit li hu N-demethylated huwa simili għal dak tal-kompost ġenitur.

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

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

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

Eliminazzjoni

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

Farmakokinetiċi tal-plażma

Wara li l-medicina ngħatat mill-ħalq lil numru ta' voluntiera li kienu f'saħħithom, it- $t_{1/2}$ kien ta' bejn wieħed u ieħor 18-il siegħa, u dan jissuġerixxi li doża ta' darba kuljum hija xierqa. L-AUC medja tiżdied b'mod linjari ma' żieda fid-doża, u ż-żieda fl-AUC medja hija wkoll proporzjonali għad-doża f' dozi ta'

bejn 25-1,000 mg ta' imatinib mill-halq. Ma kien hemm l-ebda bidla fil-farmakokinetiċi ta' imatinib meta nghataw doži ripetuti, u kien hemm akkumulazzjoni ta' 1.5-2.5-il darba fl-istat fiss meta d-doża nghatat darba kuljum.

Farmakokinetiċi f'pazjenti b'GIST

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

Farmakokinetiċi tal-popolazzjoni

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

Skont gabra ta' analiżi farmakokinetika fost il-popolazzjoni ta' pazjenti pedjatriċi b'disturbi ematoloġiċi (CML, Ph+ALL, jew disturbi ematoloġiċi oħrajn ikkurati b'imatinib), l-eliminazzjoni ta' imatinib tiżdied skont l-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA). Wara korrezzjoni tal-effett tal-BSA, demografici oħrajn bħall-età, il-piż u l-indiċi tal-massa tal-ġisem ma kellhomx effetti klinikament sinifikanti fuq l-espożizzjoni ta' imatinib. L-analiżi kkonfermat li l-espożizzjonijiet ta' imatinib f'pazjenti pedjatriċi mogħtija 260 mg/m² darba kuljum (mhux aktar minn 400 mg darba kuljum) jew 340 mg/m² darba kuljum (mhux aktar minn 600 mg darba kuljum) kienu l-istess bħal daww f'pazjenti adulti li nghataw 400 mg jew 600 mg imatinib darba kuljum.

Farmakokinetiċi fil-popolazzjoni pedjatrika

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

Indeboliment fil-funzjoni tal-organi

Imatinib u s-sustanzi li jirriżultaw mill-metaboliżmu tiegħu ma jitnehhewx mill-kliewi f'xi ammonti li huma sinifikanti. Pazjenti li jsofru minn indeboliment tal-kliewi ħafif u moderat jidher li jkollhom esponiment akbar milli f'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi. Iż-żieda tkun bejn 1.5-il-darba għal darbtejn akbar, li tikkorrisponi għal żieda ta' 1.5-il-darba fl-AGP tal-plasma, li miegħu imatinib jintrabat bil-qawwa. Il-clearance tal-medicina ħielsa ta' imatinib hija probabli simili bejn pazjenti li jkollhom indeboliment tal-kliewi u daww 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-riżultati tal-analiżi farmakokinetika wriet li hemm varjazzjoni konsiderevoli bejn is-suġġetti, il-medja tal-esponiment għal imatinib ma żdiedetx fil-pazjenti li kellhom gradi varji ta' funzjonijiet ħżiena tal-fwied meta mqabbli ma' pazjenti b'funzjoni tal-fwied normali (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 4.8).

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

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

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

Il-fwied jidher li kien organu li jintlaqat mill-medicina fil-firien u fil-klieb. Kien hemm ziediet zgħar għal moderati fil-livelli tat-transaminases u kien hemm xi tnaqqis zgħir fil-livelli tal-kolesterol, tat-triglycerides, proteini totali, u tal-albumina fiz-żewġ speċi. Ma kienx hemm tibdil isto-patologiku fil-fwied tal-far. Fi klieb li kienu kurati għal ġimghatejn kien hemm effett tossiku qawwi fuq il-fwied, b'żieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied, nekrozi taċ-ċelluli tal-fwied, nekrozi tat-tubu tal-bila, u iperplażja tat-tubu tal-bila.

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

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

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

Fi studju fuq il-fertilità, f'firien ta' sess maskili li ngħataw il-medicina għal 70 jum qabel ma tghammru, irriżulta li kien hemm tnaqqis fil-piż tat-testikoli u tal-epididimu u anke tnaqqis fil-perċentwal ta' sperma b'mobilit tajba, meta ntużat doża ta' 60 mg/kg, li hi bejn wiehed u ieħor ekwivalenti għall-oġhla doża klinika possibbli ta' 800 mg/jum, jekk wiehed iqis l-erja tas-superfiċje tal-ġisem. Dan ma rriżultax meta d-doži li ntużaw kienu ta' ≤ 20 mg/kg. Kien hemm ukoll xi tnaqqis zgħir sa moderat fil-produzzjoni tal-isperma, fil-kelb, b'doži mill-ħalq ta' ≥ 30 mg/kg. Meta firien tas-sess femminili ngħataw il-kura minn 14-il jum qabel ma tghammru sas-6 jum tat-tqala, ma kien hemm l-ebda effett fuq it-tghammir jew fuq in-numru ta' firien li ħarġu tqal. B'doża ta' 60 mg/kg, il-firien tas-sess femminili kellhom numru sinifikanti ta' feti li ntilfu wara l-impjant tal-bajda u numru iżgħar ta' feti ħajjin. Ma kienx hemm l-istess effett meta d-doži kienu ≤ 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 ħamra mill-vaġina f'dak il-grupp li ħa doża ta' 45 mg/kg/jum u dan ġara jew fl-14-il jum jew fil-15-il jum tat-tqala. Bl-istess doża, n-numru ta' wild li twieldu mejtin kif ukoll in-numru ta' daww li mietu fil-jiem bejn 0-4 wara t-twelid, kienu oġhla. B'doża tal-istess livell, il-piżijiet medji tal-wild F₁, kienu inqas mit-twelid sa ma kellhom jinqatlu, u n-numru ta' boton li laħqu l-kriterju tas-separazzjoni tal-prepuzju kien ukoll kemm kemm inqas. Il-fertilità tal-grupp F₁ ma kienetx affettwata, filwaqt li n-numru ta' feti li naqsu mill-piż żdied u numru iżgħar ta' feti baqghu ħajjin b'doża ta' 45 mg/kg/jum. Il-livell li fih ma kienx hemm effett kemm fl-ommijiet kif ukoll fil-ġenerazzjoni F₁ kien ta' 15 mg/kg/jum (kwart tal-oġhla doża possibbli fil-bniedem, li hija 800 mg).

Imatinib kellu effett teratoġeniku fil-far, meta ngħata fiz-żmien l-organogenezi f'doži ta' ≥ 100 mg/kg, li jiġu bejn wiehed u ieħor ekwivalenti għall-oġhla doża klinika ta' 800 mg/jum, jekk wiehed jikkunsidra l-

erja tas-superfiċje tal-ġisem. L-effetti teratoġeniċi kienu jinkludu exencephaly jew encephalocele, u assenza/daqs iżgħar tal-ghadam tal-ġbin u assenza tal-ghadam parjetali. Dawn l-effetti ma dehrux b'dożi ta' ≤ 30 mg/kg.

Ma kien identifikat l-ebda organu fil-mira 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' organu fil-mira magħrufa f'firien adulti. Fl-istudju dwar l-effett tossiku fil-minorenni, effetti fuq it-tkabbir, dewmien fil-ftuh vaginali u s-separazzjoni tal-prepuzju kienu osservati f'madwar 0.3 sa darbtejn l-espożizzjoni pedjatrika medja fl-ogħla doża rrakkomandata ta' 340 mg/m^2 . Barra minn hekk, mortalità kienet osservata f'annimali ta' età żgħira (madwar il-fażi tal-ftim) f'madwar darbtejn l-espożizzjoni pedjatrika medja fl-ogħla doża rrakkomandata ta' 340 mg/m^2 .

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

Papilloma/karċinoma tal-glandola tal-prepuzju/klitoris dehru mat-30 mg/kg/jum 'l quddiem, li jiġi madwar 0.5 jew 0.3-il darba tal-esponiment ta' kuljum fil-bniedem (bażat fuq l-AUC) b'400 mg/jum jew 800 mg/jum, rispettivament, u 0.4-il darba tal-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-bużżieqa tal-awrina u papilloma tal-uretra, l-adenokarċinomi tal-imsaren, l-adenomi tal-glandoli paratajrojd, it-tumuri benini u malinni tal-mudullun tal-glandoli adrenali u tal-papillomi/karċinomi tal-istonku mingħajr il-glandoli dehru b'60 mg/kg/jum, li jiġi 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 tal-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 kienux identifikati fi studji ta' qabel l-użu kliniku kienu s-sistema kardjovaskolari, il-pankreas, l-organi endokrini u s-sniien. L-aktar bidliet importanti kienu ipertrofija kardijaka u dilatazzjoni li wasslu għal sinjali ta' insuffiċjenza tal-qalb f'xi annimali.

Is-sustanza attiva imatinib turi riskju ambjentali għal organiżmi li jgħixu fis-sedimenti.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Mannitol

Crospovidone

Magnesium stearate

Silica colloidal, anidru

Il-kisja tal-pillola

Ġelatin

Titanium oxide (E171)

Iron oxide yellow (E172)

Iron oxide red (E172)

Linka tal-istampar

Shellac

Iron oxide black (E172)

Propylene glycol

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekwazjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

Folji tal- PVC/PE/PVdC/PE/PVC//Al

Folji ta' OPA/Al/PVC//Al

Imatinib Teva 100 mg kapsuli ibsin

Daqsijiet tal-pakketti li fihom 60 jew 120 kapsuli ibsin ġo folji.

Daqsijiet tal-pakketti li fihom 20x1, 60x1, 120x1 jew 180x1 kapsuli ibsin ġo folji pperforati ta' doża waħda.

Imatinib Teva 400 mg kapsuli ibsin

Daqsijiet tal-pakketti li fihom 30 jew 90 kapsuli ibsin ġo folji.

Daqsijiet tal-pakketti li fihom 30x1 jew 90x1 kapsuli ibsin ġo folji pperforati ta' doża waħda.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

L-ebda ħtigijiet speċjali.

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

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

L-Olanda

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

EU/1/12/808/021-040

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

Data tal-aħħar tiġdid: 18 ta' Settembru 2017

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

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

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

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

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

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

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13, 4042 Debrecen
L-Ungerija

TEVA PHARMA S.L.U.
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica, 50016 Zaragoza
Spanja

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovića 25
10000 Zagreb
Kroazja

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

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

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

Ċ. KONDIZZJONIJIET OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati** Nisa li jistgħu joħorgu tqal għandhom jingħataw parir sabiex jużaw miżuri ta' kontraċezzjoni effettivi meta jkunu qed jirċievu l-kura u għal 15-il ġurnata wara li jintemm it-trattament.

-

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

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

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**
Mhux applikabbli.

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna ta' barra

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Imatinib Teva 100 mg pilloli miksija b'rita
imatinib

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

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

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

Pillola miksija b'rita

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Għal użu orali.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

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

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN****11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
L-Olanda

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

EU/1/12/808/001	20 x 1 pillola miksija b'rita
EU/1/12/808/002	60 pillola miksija b'rita
EU/1/12/808/003	60 x 1 pillola miksija b'rita
EU/1/12/808/004	120 pillola miksija b'rita
EU/1/12/808/005	120 x 1 pillola miksija b'rita
EU/1/12/808/006	180 x 1 pillola miksija b'rita
EU/1/12/808/007	20 x 1 pillola miksija b'rita
EU/1/12/808/008	60 pillola miksija b'rita
EU/1/12/808/009	60 x 1 pillola miksija b'rita
EU/1/12/808/010	120 pillola miksija b'rita
EU/1/12/808/011	120 x 1 pillola miksija b'rita
EU/1/12/808/012	180 x 1 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Imatinib Teva 100 mg pilloli miksija b'rita

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA LI TINQARA MILL</i>-BNIEDEM
--

PC
SN
NN

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

Folji

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Imatinib Teva 100 mg pilloli miksija b'rita
imatinib

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

Teva B.V.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna ta' barra

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Imatinib Teva 400 mg pilloli miksija b'rita
imatinib

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

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

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

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

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Għal użu orali.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

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

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
L-Olanda

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

EU/1/12/808/013 30 pillola miksija b'rita
EU/1/12/808/014 30 x 1 pillola miksija b'rita
EU/1/12/808/015 90 pillola miksija b'rita
EU/1/12/808/016 90 x 1 pillola miksija b'rita
EU/1/12/808/017 30 pillola miksija b'rita
EU/1/12/808/018 30 x 1 pillola miksija b'rita
EU/1/12/808/019 90 pillola miksija b'rita
EU/1/12/808/020 90 x 1 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Imatinib Teva 400 mg pilloli miksija 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 MEDIĊINALI

Imatinib Teva 400 mg pilloli miksija b'rita
imatinib

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

Teva B.V.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna ta' barra

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Imatinib Teva 100 mg kapsuli ibsin
imatinib

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

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

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

Kapsula, iebsa

20x1 kapsula iebsa

60 kapsula iebsa

60x1 kapsula iebsa

120 kapsula iebsa

120x1 kapsula iebsa

180x1 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Għal użu orali.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

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

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN****11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
L-Olanda

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

EU/1/12/808/021	20 x 1 pillola iebsa
EU/1/12/808/022	60 pillola iebsa
EU/1/12/808/023	60 x 1 pillola iebsa
EU/1/12/808/024	120 pillola iebsa
EU/1/12/808/025	120 x 1 pillola iebsa
EU/1/12/808/026	180 x 1 pillola iebsa
EU/1/12/808/027	20 x 1 pillola iebsa
EU/1/12/808/028	60 pillola iebsa
EU/1/12/808/029	60 x 1 iebsa
EU/1/12/808/030	120 pillola iebsa
EU/1/12/808/031	120 x 1 pillola iebsa
EU/1/12/808/012	180 x 1 pillola iebsa

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Imatinib Teva 100 mg kapsuli ibsin

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA LI TINGARA MILL-BNIEDEM</i>
--

PC
SN
NN

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

Folja

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Imatinib Teva 100 mg kapuli ibsin
imatinib

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

Teva B.V.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna ta' barra

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Imatinib Teva 400 mg kapsuli ibsin
imatinib

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

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

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

Kapsula, iebsa

30 kapsula iebsa

30x1 kapsula iebsa

90 kapsula iebsa

90x1 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Għal użu orali.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

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

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
L-Olanda

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

EU/1/12/808/033 30 pillola iebsa
EU/1/12/808/034 30 x 1 pillola iebsa
EU/1/12/808/035 90 pillola iebsa
EU/1/12/808/036 90 x 1 pillola iebsa
EU/1/12/808/037 30 pillola iebsa
EU/1/12/808/038 30 x 1 pillola iebsa
EU/1/12/808/039 90 pillola iebsa
EU/1/12/808/040 90 x pillola iebsa

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Imatinib Teva 400 mg japsuli ibsin

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Imatinib Teva 400 mg kapsuli ibsin
imatinib

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

Teva B.V.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Imatinib Teva 100 mg pilloli miksija b'rita imatinib

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

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

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Imatinib Teva u għal xiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Imatinib Teva
3. Kif għandek tiehu Imatinib Teva
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahžen Imatinib Teva
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Imatinib Teva u għal xiex jintuża

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

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

- **Lewkimja majelojd kronika (CML - Chronic myeloid leukaemia).** Il-lewkemja hija kanċer taċ-ċelloli bojod tad-demem. Dawn iċ-ċelloli bojod issoltu jgħinu lill-ġisem biex jiġġieled l-infezzjonijiet. Lewkimja majelojd kronika hija forma ta' lewkimja fejn iċ-ċelloli bojod (li jissejhu majelojd), jibdwu jtkattru mingħajr kontroll.
- **Lewkimja limfoblastika akuta posittiva għall-kromosoma ta' Filadelfja (Ph-posittiva ALL).** Il-lewkimja hija kanċer taċ-ċelluli bojod tad-demem. Dawn iċ-ċelloli bojod issoltu jgħinu lill-ġisem biex jiġġieled l-infezzjonijiet. Lewkimja limfoblastika akuta hija forma ta' lewkimja li fiha ċerti ċelluli bojod anormali (li jissejhu limfoblasts) jibdwu jtkattru mingħajr kontroll. Imatinib Teva jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli.

Imatinib Teva huwa wkoll kura f'adulti għall:-

- **Mard majelodisplastiku/majeloproliferattiv (MDS/MPD).** Dawn huma grupp ta' mard tad-demem li bihom iċ-ċelluli tad-demem jibdwu jtkattru mingħajr kontroll. Imatinib Teva jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli f'xi sottotipi ta' dawn il-mard.
- **Sindrome iperezinofilika (HES) u/jew Lewkimja eżinofilika kronika (CEL).** Dawn huma mard tad-demem li bihom ftit miċ-ċelluli bojod tad-demem (li jissejhu eżinofils) jibdwu jtkattru mingħajr kontroll. Imatinib Teva jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli f'xi sottotipi ta' dawn il-mard.
- **Tumuri tal-istroma gastrointestinali (GIST, *gastrointestinal stromal tumours*).** GIST huwa kanċer tal-istonku u tal-imsaren. Dan jiġi minn tkattir bla kontroll taċ-ċelluli tat-tessuti li jagħtu support lil dawn l-organi.
- **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** DFSP huwa kanċer tat-tessut ta' taht il-ġilda li fih xi ċelluli jibdwu jtkattru mingħajr kontroll. Imatinib Teva jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli.

Fil-kumplement tal-fuljett, ahna ser nużaw l-abbrevjazzjonijiet, meta nitkellmu dwar dawn il-mard.

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

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

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

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

Tihux Imatinib Teva

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

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

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

Twissijiet u prekawżjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Imatinib Teva:

- jekk tbat i jew kont xi darba tbat i minn problemi fil-fwied, fil-kliewi jew fil-qalb.
- jekk qed tiehu l-medicina b'levothyroxine minhabba li tneħħietlek it-tajrojd.
- jekk qatt kellek jew jekk issa jista' jkun li għandek l-infezzjoni tal-epatite B. Dan minhabba li Imatinib Teva jista' jwassal sabiex l-epatite B terġa' ssir attiva, u f'xi każijiet dan jista' jkun fatali. Il-pazjenti ser jiġu ċċekkjati bir-reqqa mit-tabib tagħhom għal sinjali ta' din l-infezzjoni qabel ma tibda l-kura.
- jekk ikollok tbengil, fsada, deni, għeja u konfużjoni meta tiehu Imatinib Teva, ikkuntattja lit-tabib tiegħek. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' hsara fil-kanali tad-demm magħrufa bħala mikroangiopatija trombotika (TMA - *thrombotic microangiopathy*).

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

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

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

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

Tfal u adoloxxenti

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

Xi tfal u zghazagh li qed jieħdu Imatinib Teva jistgħu jikbru aktar bil-mod milli hu normali. It-tabib ser josserva r-rata li biha jkunu qed jikbru waqt il-viżti li jsiru b'mod regolari.

Mediċini oħra u Imatinib Teva

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

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

Tqala, treddigh u fertilità

- Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.
- Imatinib Teva mhuwiex irrakkomandat għal waqt it-tqala sakemm ma jkunx hemm bżonn ċar minhabba li jista' jagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek. It-tabib tiegħek ser jiddiskuti r-riskji possibbli bl-użu ta' Imatinib Teva waqt it-tqala.
- Nisa li jistgħu johorġu tqal għandhom jingħataw parir sabiex jużaw miżuri ta' kontraċezzjoni effettivi meta jkunu qed jirċievu l-kura u għal 15-il gurnata wara li jintemm it-trattament.
- M'għandekx tredda' meta tkun qed tiehu Imatinib Teva u għal 15-il gurnata wara li jintemm it-trattament, minhabba li jista' jagħmel il-ħsara lit-tarbija tiegħek.
- Pazjenti mħassba dwar il-fertilità meta qed jingħataw kura bi Imatinib Teva għandhom jikkonsultaw mat-tabib tagħhom.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

3. Kif għandek tiehu Imatinib Teva

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

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

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

Kemm għandek tiehu Imatinib Teva

Użu fl-adulti

It-tabib tiegħek għandu jgħidlek eżatt in-numru ta' pilloli ta' Imatinib Teva li għandek tiehu.

- Jekk qed tiehu kura għal CML:

Skont il-kundizzjoni tiegħek, id-doża li normalment tibda biha hija ta' 400 mg jew ta' 600 mg:

- **400 mg** għandha tittiehed bhala 4 pilloli **darba** kuljum,
- **600 mg** għandha tittiehed bhala 6 pilloli **darba** kuljum

- Jekk qed tirċievi kura għal GIST:

Id-doża tal-bidu hija 400 mg, li tittiehed bhala 4 pilloli **darba** kuljum.

Għal CML u GIST, it-tabib tiegħek għandu mnejn iżidlek jew inaqqaslek id-doża skont kif tirrispondi għall-kura. Jekk id-doża ta' kuljum tkun 800 mg, (8 pilloli), għandek tiehu 4 pilloli filgħodu u 4 pilloli filgħaxija.

- **Jekk qed tirċievi kura għal Ph-positiva ALL:**
Id-doża tal-bidu hija 600 mg li għandha tittiehed bħala 6 pilloli **darba** kuljum.
- **Jekk qed tirċievi kura għal MDS/MPD:**
Id-doża tal-bidu hija ta' 400 mg li għandha tittiehed bħala 4 pilloli **darba** kuljum.
- **Jekk qed tirċievi kura għal HES/CEL:**
Id-doża tal-bidu hija 100 mg li għandha tittiehed bħala 1 pillola **darba** kuljum. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jżid id-doża għal 400 mg, li għandha tittiehed bħala 4 pilloli **darba** kuljum, skond kif ikun ir-rispons tiegħek għall-kura.
- **Jekk qed tirċievi kura għal DFSP:**
Id-doża hija 800 mg kuljum (8 pilloli), li għandha tittiehed 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 li għandek tagħti lit-tifel jew tifla tiegħek. L-ammont ta' Imatinib Teva jiddependi mill-kundizzjoni tat-tifel jew tifla, mill-piż u t-tul ta' ġismu/ġisimha. Id-doża totali kuljum fit-tfal ma tistax taqbeż it-800 mg b'CML u 600 mg b'Ph+ALL. Il-kura tista' tingħata lit-tifel jew tifla tiegħek f'darba kuljum jew inkella tinqasam f'darbtejn (nofs filgħodu u nofs filgħaxija).

Meta u kif għandek tiehu Imatinib Teva

- **Hu Imatinib Teva mal-ikel.** Dan jgħinek tipprotegi ruhek minn problemi fl-istonku meta tiehu Imatinib Teva.
- **Ibla' l-kapsula shiha b'tazza ilma kbira.**

Jekk ma tkunx tista' tibla' l-pilloli, inti tista' tiftagħhom u titfa' t-trab f'tazza bl-ilma bla gass jew mal-meraq tat-tuffieħ.

- Uża madwar 50 ml għal kull pillola ta' 100 mg
- Hawwad b'imgharfa sakemm il-pillola kollha tinhall
- Ġaladarba l-pillola tinhall, ixrob kollox minnufih. Jista' jkun li jkun hemm traċċi tal-pillola maħlula fit-tazza.

Il-pillola tista' tinqasam f'żewġ partijiet

Kemm iddum tiehu Imatinib Teva

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

Jekk tiehu Imatinib Teva aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu Imatinib Teva

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10) **jew komuni hafna** (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- Żieda tal-piż f'daqqa. Imatinib Teva jista' jikkawża lill-gismek iżomm l-ilma (żamma severa ta' fluwidi).
- Sinjali ta' infezzjoni bhal deni, tkexkix ta' bard qawwi, uġiġħ fil-grizmejn jew ulċeri fil-ħalq. Imatinib Teva jista' jnaqqaslek in-numru ta' ċelluli tad-demm bojod għalhekk int jista' jaqbdek infezzjonijiet iktar faċilment.
- Jekk ikollok fsada jew titbengel mhux mistennija (mingħajr ma tkun wegġajt lilek innifsek qabel).

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

- Uġiġħ f'sidrek, qalb tħabbat b'mod mhux regolari (sinjali ta' disturbi fil-qalb).
- Sogħla, diffikultà fit-tehid tan-nifs jew twegġa' biex tiehu n-nifs (sinjali ta' disturbi fil-pulmun).
- Thoss rasek hafifa, sturdut jew tintilef minn sensik (sinjali ta' pressjoni tad-demm baxxa).
- Thossok ma tiflahx (nawsja), b'nuqqas ta' aptit, l-awrina tkun skura, il-ġilda jew għajnejk jisfaru (sinjal ta' disturbi fil-fwied).
- Raxx, ġilda hamra bin-nuffati fuq ix-xofftejn, għajnejn, il-ġilda jew il-ħalq, ġilda titqaxxar, deni, dbabar ħomor jew vjola mgħollija fil-ġilda, ħakk, sensazzjoni ta' ħruq, joħorġu l-ponot (sinjali ta' disturbi fil-ġilda).
- Uġiġħ qawwi fl-addome, demm fir-rimettar, fl-ippurgar jew fl-awrina, l-ippurgar ikun iswed (sinjali ta' disturbi gastrointestinali).
- Tnaqqis sever f'kemm tagħmel awrina, iħossok bil-għatx (sinjal ta' disturbi fil-kliewi).
- Thossok ma tiflahx (nawsja) bid-dijarea u bir-rimettar, uġiġħ fl-addome jew deni (sinjali ta' disturbi fl-imsaren).
- Uġiġħ ta' ras qawwi, dgħufija jew paralizi tar-riglejn u d-dirgħajn jew il-wiċċ, tbat biex titkellem, telf mis-sensi f'salt wiehed (sinjali ta' disturbi tas-sistema nervuża bħalma huma fsada jew nefħa fl-għadam tar-ras/fil-moħħ).
- Ġilda pallida, thoss l-gheja u qtugħ ta' nifs u jkollok awrina skura (sinjali ta' livelli baxxi ta' ċelluli ħomor tad-demm).
- Uġiġħ f'għajnejk, jew il-vista tiegħek tmur lura, fsada fl-għajnejn.
- Uġiġħ fl-għadam jew il-ġogi (sinjali ta' osteonekrosi).
- Nfafet fuq il-ġilda jew il-membrani mukużi (sinjali ta' pemfigu).
- Swaba ta' saqajk u ta' jdejk immnemnim jew keshin (sinjali tas-sindrome ta' Raynaud).
- Infjammazzjoni f'daqqa tal-ġilda u ħmura (sinjali ta' infezzjoni fil-ġilda msejġha ċellulite).
- Tbatija biex tisma'.
- Dgħufija fil-muskoli u spażmi b'ritmu tal-qalb anormali (sinjali ta' bidla fl-ammont ta' potassium fid-demm tiegħek).
- Tbengil.
- Uġiġħ fl-istonku u jħossok ma tiflahx (nawsja).
- Spażmi fil-muskoli bid-deni, awrina hamra fil-kannella, uġiġħ jew dgħufija fil-muskoli tiegħek (sinjali ta' disturb fil-muskoli).
- Uġiġħ pelviku xi kultant flimkien ma' nawżea u rimettar bi fsada vaġinali mhux mistennija,

sensazzjoni ta' sturdament jew hass ħazin minhabba tnaqqis fil-pressure tad-dem (sinjali ta' disturb fl-ovarji jew fil-guġ tiegħek).

- Nawwsja, qtugħ ta' nifs, tahbit tal-qalb irregolari, awrina mċajpra, għeja u/jew skumdit fil-gogi b'rabta ma' riżultati tal-laboratorju mhux normali (eż. potassju għoli, aċidu uriku u livelli ta' kalċju u livelli baxxi ta' fosfru fid-dem).
- Emboli fil-vini ż-żgħar (mikroangjopatija trombotika).

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli):

- Kombinazzjoni ta' raxx sever mifruż, thossok ma tiflaħx, deni, livell għoli ta' ċerti ċelloli bojod tad-dem jew ġilda jew għajnejn sofor (sinjali ta' suffeġra) bi qtugħ tan-nifs, uġiġh/skumdit fis-sider, tnaqqis qawwi fl-ammont ta' awrina u thossok bil-għatx, eċċ (sinjali ta' reazzjoni allergika relatati mal-kura).
- Insufficienza kronika tal-kliewi.
- Rikorrenza (riattivazzjoni) tal-infezzjoni tal-epatite B meta kellek l-epatite B fil-passat (infezzjoni fil-fwied).

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

Effetti sekondarji ohra jistgħu jinkludu:

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- Uġiġh ta' ras jew iħossok għajjen/a.
- Tqalligh (nawwsja), iħossok ma tiflaħx (rimettar), dijarrea jew indigestjoni.
- Raxx.
- Bugħawwieġ, uġiġh fil-muskoli, fil-gogi jew fl-għadam, matul it-trattament b'Imatinib Teva jew wara li tkun waqfa tiegħu Imatinib Teva.
- Nefha fl-għajnejn jew fl-għekiesi.
- Żieda fil-piż.

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

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- Anoressija, nuqqas fil-piż jew tibdil fis-sens tat-togħma.
- Thossok sturdut jew mingħajr saħħa.
- Diffikultà biex torqod (insomnija).
- Żieda fid-dmugħ bil-ħakk, ħmura u nefha (konguntivite), għajnejn idemmghu jew viżjoni mċajpra.
- Tinfaraġ.
- Uġiġh jew nefha fl-addome, gass fl-istonku ħruq ta' stonku jew stitikezza.
- Ħakk.
- Jiħfieflek jew jaqalek xagħrek b'mod mhux tas-soltu.
- Tnemnim tal-idejn jew is-saqajn.
- Ulċeri fil-ħalq.
- Uġiġh u nefha fil-gogi.
- Ħalq xott, ġilda xotta jew l-għajn tinħass xotta.
- Żieda jew tnaqqis fis-sensittività tal-ġilda.
- Fwawar tas-shana, dehxieta jew ħruq ta' għaraq matul il-lejl.

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

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

- Sogħla, mniefer inixxi jew miżdud, sensazzjoni ta' toqol jew uġiġh meta tagħfas il-parti 'l fuq mill-għajnejn jew mal-ġnub tal-imnieher, kongestjoni tal-imnieher, tagħtas, uġiġh fil-grizmejn, b'uġiġh ta' ras jew mingħajr (sinjali ta' infezzjoni fil-passaġġ ta' fuq tan-nifs).
- Uġiġh ta' ras qawwi bħal uġiġh pulsanti jew sensazzjoni pulsanti, normalment fuq naħa waħda tar-ras akkumpanjat minn nawwsja, rimettar u sensittività għad-dawl jew ħsejjes (sinjali ta'

emigranja).

- Sintomi jixbħu l-influenza.
- Uġiġħ jew sensazzjoni ta' ħruq meta tgħaddi l-awrina, żieda fit-temperatura tal-ġisem, uġiġħ fiż-żaqq jew il-parti pelvika, awrina tagħti fl-aħmar jew kannella jew imdardra (sinjali ta' infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina).
- Uġiġħ u neffa fil-ġogi (sinjali ta' artralġja).
- Sensazzjoni kostanti ta' dieqa u telf ta' interess, li jwaqqfuk milli tkompli bl-attivitajiet normali tiegħek (sinjali ta' depressjoni).
- Thoss apprensioni u tinkwieta flimkien ma' sinjali fiżiċi bħal qalb tħabbat tgħaġġel, tegħreq, roġħda, ħalq xott (sinjali ta' ansjetà).
- Nġhas/sturdament/irqad eċċessiv.
- Movimenti ta' tregħid (roġħda).
- Indeboliment tal-memorja.
- Impuls irreżistibbli li ċċaqlaq riġlejk (sindromu ta' rrekwitezza fir-riġlejn).
- Tisma' ħsejjes (eż. tisfir, żanżin) fil-widnejn li m'għandhomx sors estern (żanżin tal-widnejn).
- Pressjoni tad-demmi għolja (ipertensjoni).
- Tifwieq.
- Infjammazzjoni tax-xufftejn.
- Diffikultà biex tibra'.
- Tegħreq iktar.
- Skolorazzjoni tal-ġilda.
- Dwiefer fragili.
- Ħotob ħomor jew ponot b'ras bajda madwar l-għeruq tax-xaġħar, possibbilment b'uġiġħ, ħakk jew sensazzjoni ta' ħruq (sinjali ta' infjammazzjoni tal-follikoli tax-xaġħar, magħrufa wkoll bħala follikulite).
- Raxx tal-ġilda bil-qxur (dermatite esfoljattiva).
- Tkabbir tas-sider (li jista' jseħħ fl-irġiel jew nisa).
- Uġiġħ persistenti u/jew sensazzjoni ta' toqol fit-testikoli jew il-parti t'isfel taż-żaqq, uġiġħ meta tgħaddi l-awrina, waqt kopulazzjoni sesswali jew eġakulazzjoni, demmi fl-awrina (sinjali ta' edema tat-testikoli).
- Ma jkunx jista' jkollok jew iżzomm erezzjoni (disfunzjoni erettili).
- Mestrawwazzjoni qawwija jew irregolari.
- Diffikultà tikseb/iżzomm l-eċċitament sesswali.
- Tnaqqis fl-aptit sesswali.
- Uġiġħ fil-beżżul.
- Thossok ġeneralment ma tiflaħx.
- Infezzjoni virali bħal ponta tad-deni.
- Uġiġħ fil-parti t'isfel tad-dahar li jirriżulta minn disturb tal-kliewi.
- Żieda fil-frekwenza li tgħaddi l-awrina.
- Żieda fl-aptit.
- Uġiġħ jew sensazzjoni ta' ħruq fil-parti ta' fuq taż-żaqq u/jew fis-sider (ħruq ta' stonku), nawwsja, rimettar, rifluss ta' aċidu, thossok mimli u minfuħ, feċi jagħtu fl-iswed (sinjali ta' ulċera fl-istonku).
- Ebusija fil-ġogi u l-muskoli.
- Riżultati mhux normali tat-testijiet tal-laboratorju.
- Boċoċ ħomor li jwegġġħu fil-ġilda, uġiġħ fil-ġilda, ħmuriġa fil-ġilda (infjammazzjoni tat-tessut xahmi taħt il-ġilda).

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

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

- Konfużjoni.
- Skolorazzjoni tad-dwiefer.

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

Mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli):

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

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Imatinib Teva

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

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

Din il-medicina ma teħtieġ l-ebda kundizzjoni speċjali ta' hażna.

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Imatinib Teva

- Is-sustanza attiva hi imatinib (bħala mesilate).
- Il-pillola miksija b'rita ta' Imatinib Teva fiha 100 mg imatinib (bħala mesilate)
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma calcium hydrogen phosphate, crospovidone u magnesium stearate.
- Il-kisja tal-pillola hi magħmula minn polyvinyl alkoħol parzjalment idrolizzat, macrogol, iron oxide isfar (E172) talc, titanium dioxide (E171) u iron oxide aħmar (E172).

Kif jidher Imatinib Teva u l-kontenut tal-pakkett

Imatinib Teva 100 mg pilloli miksija b'rita huma ta' lewn safrani skur li jagħtu għal orangjo fil-kannella, tondi, miksija b'rita b'ferq fuq naha waħda. Il-pillola hija intaljata fuq naha waħda b' "IT" u "1" fuq kull naha tal-ferq. Il-pilloli huma bejn wieħed u ieħor 9 mm fid-dijametru.

Imatinib Teva 100 mg pilloli miksija b'rita huma disponibbli f'pakketti għal daqsijiet ta' 60 jew 120 pillola miksija b'rita go folji.

Imatinib Teva 100 mg pilloli miksija b'rita huma disponibbli f'pakketti għal daqsijiet ta' 20x1, 60x1, 120x1 jew 180x1 ta' pilloli miksija b'rita go folji perforati ta' doża waħda.

Jista' jkun li mhux il-pakketti kollha jitqegħdu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
L-Olanda

Il-Manifattur

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

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
74770 Opava-Komarov
Ir-Repubblika Ċeka

TEVA PHARMA, S.L.U.
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica
50016 Zaragoza
Spanja

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

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

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovića 25
10000 Zagreb
Kroazja

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland

AbZ-Pharma GmbH
Tel: +49 73140205

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Imatinib Teva 400 mg pilloli miksija b'rita imatinib

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

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

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Imatinib Teva u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Imatinib Teva
3. Kif għandek tiehu Imatinib Teva
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahzen Imatinib Teva
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Imatinib Teva u għal xiex jintuza

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

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

- **Lewkimja majelojd kronika (CML - Chronic myeloid leukaemia).** Il-lewkemja hija kanċer taċ-ċelloli bojod tad-dem. Dawn iċ-ċelloli bojod issoltu jgħinu lill-ġisem biex jiġġieled l-infezzjonijiet. Lewkimja majelojd kronika hija forma ta' lewkimja fejn iċ-ċelloli bojod (li jissejhu majelojd), jibdwu jtkattru mingħajr kontroll.
- **Lewkimja limfoblastika akuta posittiva għall-kromosoma ta' Filadelfja (Ph-posittiva ALL).** Il-lewkimja hija kanċer taċ-ċelluli bojod tad-dem. Dawn iċ-ċelluli bojod issoltu jgħinu lill-ġisem biex jiġġieled l-infezzjonijiet. Lewkimja limfoblastika akuta hija forma ta' lewkimja li fiha ċerti ċelluli bojod anormali (li jissejhu limfoblasts) jibdwu jtkattru mingħajr kontroll. Imatinib Teva jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli.

Imatinib Teva huwa wkoll kura f'adulti għall-:

- **Mard majelodisplastiku/majeloproliferattiv (MDS/MPD).** Dawn huma grupp ta' mard tad-dem li bihom iċ-ċelluli tad-dem jibdwu jtkattru mingħajr kontroll. Imatinib Teva jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli f'xi sottotipi ta' dawn il-mard.
- **Sindrome iperezinofilika (HES) u/jew Lewkimja eżinofilika kronika (CEL).** Dawn huma mard tad-dem li bihom ftit miċ-ċelluli bojod tad-dem (li jissejhu eżinofils) jibdwu jtkattru mingħajr kontroll. Imatinib Teva jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli f'xi sottotipi ta' dawn il-mard.
- **Tumuri tal-istroma gastrointestinali (GIST, *gastrointestinal stromal tumours*).** GIST huwa kanċer tal-istonku u tal-imsaren. Dan jiġi minn tkattir bla kontroll taċ-ċelluli tat-tessuti li jagħtu support lil dawn l-organi.
- **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** DFSP huwa kanċer tat-tessut ta' taht il-ġilda li fih xi ċelluli jibdwu jtkattru mingħajr kontroll. Imatinib Teva jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli.

Fil-kumplement tal-fuljett, ahna ser nużaw l-abbrevjazzjonijiet, meta nitkellmu dwar dawn il-mard.

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

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

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

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

Tihux Imatinib Teva

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

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

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Imatinib Teva:

- jekk tbat i jew kont xi darba tbat i minn problemi fil-fwied, fil-kliwi jew fil-qalb.
- jekk qed tiehu l-medicina b'levothyroxine minhabba li tnehhietlek it-tajrojd.
- jekk qatt kellek jew jekk issa jista' jkun li għandek l-infezzjoni tal-epatite B. Dan minhabba li Imatinib Teva jista' jwassal sabiex l-epatite B terġa' ssir attiva, u f'xi każijiet dan jista' jkun fatali. Il-pazjenti ser jiġu ċċekkjati bir-reqqa mit-tabib tagħhom għal sinjali ta' din l-infezzjoni qabel ma tibda l-kura.
- jekk ikollok tbengil, fsada, deni, gheja u konfużjoni meta tiehu Imatinib Teva, ikkuntattja lit-tabib tiegħek. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' hsara fil-kanali tad-demm magħrufa bħala mikroangiopatija trombotika (TMA - *thrombotic microangiopathy*).

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

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

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

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

Tfal u adoloxxenti

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

Xi tfal u zghazagh li qed jieħdu Imatinib Teva jistgħu jikbru aktar bil-mod milli hu normali. It-tabib ser josserva r-rata li biha jkunu qed jikbru waqt il-viżti li jsiru b'mod regolari.

Mediċini oħra u Imatinib Teva

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

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

Tqala, treddigh u fertilità

- Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.
- Imatinib Teva mhuwiex irrakkomandat għal waqt it-tqala sakemm ma jkunx hemm bżonn ċar minhabba li jista' jagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek. It-tabib tiegħek ser jiddiskuti r-riskji possibbli bl-użu ta' Imatinib Teva waqt it-tqala.
- Nisa li jistgħu johorġu tqal għandhom jingħataw parir sabiex jużaw miżuri ta' kontraċezzjoni effettivi meta jkunu qed jirċievu l-kura u għal 15-il gurnata wara li jintemm it-trattament.
- M'għandekx tredda' meta tkun qed tiehu Imatinib Teva u għal 15-il gurnata wara li jintemm it-trattament, minhabba li jista' jagħmel il-ħsara lit-tarbija tiegħek.
- Pazjenti mħassba dwar il-fertilità meta qed jingħataw kura bi Imatinib Teva għandhom jikkonsultaw mat-tabib tagħhom.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

3. Kif għandek tiehu Imatinib Teva

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

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

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

Kemm għandek tiehu Imatinib Teva

Użu fl-adulti

It-tabib tiegħek għandu jgħidlek eżatt in-numru ta' pilloli ta' Imatinib Teva li għandek tiehu.

- Jekk qed tiehu kura għal CML:

Skont il-kundizzjoni tiegħek, id-doża li normalment tibda biha hija ta' 400 mg jew ta' 600 mg:

- **400 mg** għandha tittiehed bħala pillola waħda **darba** kuljum,
- **600 mg** għandha tittiehed bħala pillola waħda ta' 400 mg u 2 pilloli ta' 100 mg jew bħala pillola u nofs ta' 400 mg **darba** kuljum

- Jekk qed tirċievi kura għal GIST:

Id-doża tal-bidu hija 400 mg, li tittiehed bħala pillola waħda **darba** kuljum.

Għal CML u GIST, it-tabib tiegħek għandu mnejn iżidlek jew inaqqaslek id-doża skont kif tirrispondi

għall-kura. Jekk id-doża ta' kuljum tkun 800 mg, (2 pilloli), għandek tiehu pillola waħda filgħodu u t-tieni pillola filgħaxija.

- **Jekk qed tirċievi kura għal Ph-positiva ALL:**
Id-doża tal-bidu hija 600 mg li għandha tittiehed bħala pillola waħda ta' 400 mg u 2 pilloli ta' 100 mg jew bħala pillola u nofs ta' 400 mg **darba** kuljum.
- **Jekk qed tirċievi kura għal MDS/MPD:**
Id-doża tal-bidu hija ta' 400 mg li għandha tittiehed bħala 1 pillola **darba** kuljum.
- **Jekk qed tirċievi kura għal HES/CEL:**
Id-doża tal-bidu hija 100 mg li għandha tittiehed bħala 1 pillola ta 100mg **darba** kuljum. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jżid id-doża għal 400 mg, li għandha tittiehed bħala 1 pillola ta' 400mg **darba** kuljum, skond kif ikun ir-rispons tiegħek għall-kura.
- **Jekk qed tirċievi kura għal DFSP:**
Id-doża hija 800 mg kuljum (2 pilloli), li għandha tittiehed bħala 1 pillola filgħodu u 1 pillola filgħaxija.

Użu fit-tfal u fl-adoloxxenti

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

Meta u kif għandek tiehu Imatinib Teva

- **Hu Imatinib Teva mal-ikel.** Dan jgħinek tipprotegi ruhek minn problemi fl-istonku meta tiehu Imatinib Teva.
- **Ibla' l-kapsula shiha b'tazza ilma kbira.**

Jekk ma tkunx tista' tibla' l-pilloli, inti tista' tiftagħhom u titfa' t-trab f'tazza bl-ilma bla gass jew mal-meraq tat-tuffieħ.

- Uża madwar 200 ml għal kull pillola ta' 400 mg
- Hawwad b'imgharfa sakemm il-pillola kollha tinhall
- Ġaladarba l-pillola tinhall, ixrob kollox minnufih. Jista' jkun li jkun hemm traċċi tal-pillola maħlula fit-tazza.

Il-pillola tista' tinqasam f'żewġ partijiet

Kemm iddum tiehu Imatinib Teva

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

Jekk tiehu Imatinib Teva aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu Imatinib Teva

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Normalment dawn ikunu hfief ghal moderati.

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

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10) **jew komuni hafna** (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10):

- Zieda tal-piz f'daqqa. Imatinib Teva jista' jikkawza lill-gismek izomm l-ilma (zamma severa ta' fluwidi).
- Sinjali ta' infezzjoni bhal deni, tkexkix ta' bard qawwi, ughigh fil-grizmejn jew ulceri fil-halq. Imatinib Teva jista' jnaqqaslek in-numru ta' celluli tad-demmm bojod ghalhekk int jista' jaqbdek infezzjonijiet iktar facilment.
- Jekk ikollok fsada jew titbengel mhux mistennija (minghajr ma tkun weggaajt lilek innifsek qabel).

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

- Ughigh f'sidrek, qalb thabbat b'mod mhux regolari (sinjali ta' disturbi fil-qalb).
- Soghla, diffikulta fit-tehid tan-nifs jew twegga' biex tiehu n-nifs (sinjali ta' disturbi fil-pulmun).
- Thoss rasek hafifa, sturdut jew tintilef minn sensik (sinjali ta' pressjoni tad-demmm baxxa).
- Thossok ma tiflahx (nawsja), b'nuqqas ta' aptit, l-awrina tkun skura, il-gilda jew ghajnejk jisfaru (sinjal ta' disturbi fil-fwied).
- Raxx, gilda hamra bin-nuffati fuq ix-xofftejn, ghajnejn, il-gilda jew il-halq, gilda titqaxxar, deni, dbabar homor jew vjola mghollija fil-gilda, hakk, sensazzjoni ta' hruq, johorgu l-ponot (sinjali ta' disturbi fil-gilda).
- Ughigh qawwi fl-addome, demm fir-rimettar, fl-ippurgar jew fl-awrina, l-ippurgar ikun iswed (sinjali ta' disturbi gastrointestinali).
- Tnaqqis sever f'kemmm taghmel awrina, ihossok bil-ghatx (sinjal ta' disturbi fil-kliewi).
- Thossok ma tiflahx (nawsja) bid-dijarea u bir-rimettar, ughigh fl-addome jew deni (sinjali ta' disturbi fl-imsaren).
- Ughigh ta' ras qawwi, dgħufija jew paralizi tar-riglejn u d-dirghajn jew il-wicc, tbat biex titkellem, telf mis-sensi f'salt wiehed (sinjali ta' disturbi tas-sistema nervuza bhalma huma fsada jew nefha fl-ghadam tar-ras/fil-mohh).
- Gilda pallida, thoss l-ghaja u qtugh ta' nifs u jkollok awrina skura (sinjali ta' livelli baxxi ta' celluli homor tad-demmm).
- Ughigh f'ghajnejk, jew il-vista tieghek tmur lura, fsada fl-ghajnejn.
- Ughigh fl-ghadam jew il-gogi (sinjali ta' osteonekrosi).
- Nfafet fuq il-gilda jew il-membrani mukuži (sinjali ta' pemfigu).
- Swaba ta' saqajk u ta' jdejk innemnim jew keshin (sinjali tas-sindrome ta' Raynaud).
- Infjammazzjoni f'daqqa tal-gilda u hmura (sinjali ta' infezzjoni fil-gilda msejha cellulite).
- Tbatija biex tisma'.
- Dghufija fil-muskoli u spažmi b'ritmu tal-qalb anormali (sinjali ta' bidla fl-ammont ta' potassium fid-demmm tieghek).
- Tbengil.
- Ughigh fl-istonku u jhossok ma tiflahx (nawsja).
- Spažmi fil-muskoli bid-deni, awrina hamra fil-kannella, ughigh jew dgħufija fil-muskoli tieghek (sinjali ta' disturb fil-muskoli).
- Ughigh pelviku xi kultant flimkien ma' nawzea u rimettar bi fsada vaginali mhux mistennija, sensazzjoni ta' sturdament jew hass hazin minhabba tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm (sinjali ta' disturb fl-ovarji jew fil-guf tieghek).

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

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli):

- Kombinazzjoni ta' raxx sever mifruż, tħossok ma tflaħx, deni, livell għoli ta' ċerti ċelloli bojod tad-demmi jew ġilda jew għajnejn sofor (sinjali ta' suffeġra) bi qtugħ tan-nifs, uġiġh/skumdità fis-sider, tnaqqis qawwi fl-ammont ta' awrina u tħossok bil-għatx, eċċ (sinjali ta' reazzjoni allergika relatati mal-kura).
- Insuffiċjenza kronika tal-kliewi.
- Rikorrenza (riattivazzjoni) tal-infezzjoni tal-epatite B meta kellek l-epatite B fil-passat (infezzjoni fil-fwied).

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

Effetti sekondarji ohra jistgħu jinkludu:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- Uġiġh ta' ras jew iħossok għajjen/a.
- Tqalligh (nawsja), iħossok ma tflaħx (rimettar), dijarrea jew indiġistjoni.
- Raxx.
- Bughawwieġ, uġiġh fil-muskoli, fil-ġogi jew fl-għadam, matul it-trattament b'Imatinib Teva jew wara li tkun waqfiet tiegħu Imatinib Teva.
- Nefha fl-għajnejn jew fl-għekiesi.
- Żieda fil-piż.

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

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

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

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

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

- Sogħla, mniefer inixxi jew miżdud, sensazzjoni ta' toqol jew uġiġh meta tagħfas il-parti 'l fuq mill-għajnejn jew mal-ġnub tal-imnifer, kongestjoni tal-imnifer, tagħtas, uġiġh fil-grizmejn, b'uġiġh ta' ras jew mingħajr (sinjali ta' infezzjoni fil-passaġġ ta' fuq tan-nifs).
- Uġiġh ta' ras qawwi bħal uġiġh pulsanti jew sensazzjoni pulsanti, normalment fuq naħa waħda tar-ras akkumpanjat minn nawsjia, rimettar u sensittività għad-dawl jew ħsejjes (sinjali ta' emigranja).
- Sintomi jixbħu l-influenza.

- Uġiġh jew sensazzjoni ta' hruq meta tgħaddi l-awrina, żieda fit-temperatura tal-ġisem, uġiġh fiż-żaqq jew il-parti pelvika, awrina tagħti fl-aħmar jew kannella jew imdardra (sinjali ta' infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina).
- Uġiġh u nefha fil-ġogi (sinjali ta' artralġia).
- Sensazzjoni kostanti ta' dieqa u telf ta' interess, li jwaqqfuk milli tkompli bl-attivitajiet normali tiegħek (sinjali ta' depressjoni).
- Thoss apprensioni u tinkwieta flimkien ma' sinjali fiżiċi bħal qalb thabbat tgħaġġel, tegħreq, roġhda, ħalq xott (sinjali ta' ansjetà).
- Ngħas/sturdament/irqad eċċessiv.
- Movimenti ta' tregħid (roġhda).
- Indeboliment tal-memorja.
- Impuls irreżistibbli li ċċaqlaq riġlejk (sindromu ta' rrekwitezza fir-riġlejn).
- Tisma' hsejjes (eż. tisfir, żanżin) fil-widnejn li m'għandhomx sors estern (żanżin tal-widnejn).
- Pressjoni tad-demmi għolja (ipertensjoni).
- Tifwieq.
- Infjammazzjoni tax-xufftejn.
- Diffikultà biex tibra'.
- Tegħreq iktar.
- Skolorazzjoni tal-ġilda.
- Dwiefer fragili.
- Hotob homor jew ponot b'ras bajda madwar l-għeruk tax-xagħar, possibbilment b'uġiġh, ħakk jew sensazzjoni ta' hruq (sinjali ta' infjammazzjoni tal-follikoli tax-xagħar, magħrufa wkoll bħala follikulite).
- Raxx tal-ġilda bil-qxur (dermatite esfoljattiva).
- Tkabbir tas-sider (li jista' jsehh fl-irġiel jew nisa).
- Uġiġh persistenti u/jew sensazzjoni ta' toqol fit-testikoli jew il-parti t'isfel taż-żaqq, uġiġh meta tgħaddi l-awrina, waqt kopulazzjoni sesswali jew eġakulazzjoni, demm fl-awrina (sinjali ta' edema tat-testikoli).
- Ma jkunx jista' jkollok jew iżzomm erezzjoni (disfunzjoni erettili).
- Mestrwazzjoni qawwija jew irregolari.
- Diffikultà tikseb/iżzomm l-eċċitament sesswali.
- Tnaqqis fl-aptit sesswali.
- Uġiġh fil-beżżul.
- Thossok ġeneralment ma tiflahx.
- Infezzjoni virali bħal ponta tad-deni.
- Uġiġh fil-parti t'isfel tad-dahar li jirriżulta minn disturb tal-kliewi.
- Żieda fil-frekwenza li tgħaddi l-awrina.
- Żieda fl-aptit.
- Uġiġh jew sensazzjoni ta' hruq fil-parti ta' fuq taż-żaqq u/jew fis-sider (hruq ta' stonku), nawsja, rimettar, rifluss ta' aċidu, thossok mimli u minfuħ, feċi jagħtu fl-iswed (sinjali ta' ulċera fl-istonku).
- Ebusija fil-ġogi u l-muskoli.
- Riżultati mhux normali tat-testijiet tal-laboratorju.
- Boċoċ homor li jwegġġghu fil-ġilda, uġiġh fil-ġilda, ħmuriġa fil-ġilda (infjammazzjoni tat-tessut xaħmi taħt il-ġilda).

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

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

- Konfużjoni.
- Skolorazzjoni tad-dwiefer.

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

Mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli):

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

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

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Imatinib Teva

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

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

Din il-medicina ma teħtieġ l-ebda kundizzjoni speċjali ta' hażna.

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Imatinib Teva

- Is-sustanza attiva hi imatinib (bħala mesilate).
- Il-pillola miksija b'rita ta' Imatinib Teva fiha 400 mg imatinib (bħala mesilate)
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma calcium hydrogen phosphate, crospovidone u magnesium stearate.
- Il-kisja tal-pillola hi magħmula minn polyvinyl alkohol parzjalment idrolizzat, macrogol, iron oxide isfar (E172) talc, titanium dioxide (E171) u iron oxide aħmar (E172).

Kif jidher Imatinib Teva u l-kontenut tal-pakkett

Imatinib Teva 400 mg pilloli miksija b'rita huma ta' lewn safrani skur li jagħtu għal orangjo fil-kannella, tondi, miksija b'rita b'ferq fuq naħa waħda. Il-pillola hija intaljata fuq naħa waħda b' "IT" u "4" fuq kull naħa tal-ferq. Il-pilloli huma madwar 20 mm twal u 10 mm wiesgħa.

Imatinib Teva 400 mg pilloli miksija b'rita huma disponibbli f'pakketti għal daqsijiet ta' 30 jew 90 pillola miksija b'rita go folji.

Imatinib Teva 400 mg pilloli miksija b'rita huma disponibbli f'pakketti għal daqsijiet ta' 30x1 jew 90x1 ta' pilloli miksija b'rita go folji perforati ta' doża waħda.

Jista' jkun li mhux il-pakketti kollha jitqegħdu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
L-Olanda

Il-Manifattur

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

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
74770 Opava-Komarov
Ir-Repubblika Ċeka

TEVA PHARMA, S.L.U.
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica
50016 Zaragoza
Spanja

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

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

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovića 25
10000 Zagreb
Kroazja

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland

AbZ-Pharma GmbH
Tel: +49 73140205

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

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

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Imatinib Teva 100 mg kapsuli iebsin imatinib

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

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

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Imatinib Teva u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Imatinib Teva
3. Kif għandek tiehu Imatinib Teva
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahzen Imatinib Teva
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Imatinib Teva u għal xiex jintuza

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

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

- **Lewkimja majelojd kronika (CML - Chronic myeloid leukaemia).** Il-lewkemja hija kanċer taċ-ċelloli bojod tad-demem. Dawn iċ-ċelloli bojod issoltu jgħinu lill-ġisem biex jiġġieled l-infezzjonijiet. Lewkimja majelojd kronika hija forma ta' lewkimja fejn iċ-ċelloli bojod (li jissejhu majelojd), jibdwu jtkattru mingħajr kontroll.
- **Lewkimja limfoblastika akuta posittiva għall-kromosoma ta' Filadelfja (Ph-posittiva ALL).** Il-lewkimja hija kanċer taċ-ċelluli bojod tad-demem. Dawn iċ-ċelloli bojod issoltu jgħinu lill-ġisem biex jiġġieled l-infezzjonijiet. Lewkimja limfoblastika akuta hija forma ta' lewkimja li fiha ċerti ċelluli bojod anormali (li jissejhu limfoblasts) jibdwu jtkattru mingħajr kontroll. Imatinib Teva jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli.

Imatinib Teva huwa wkoll kura f'adulti għall:-

- **Mard majelodisplastiku/majeloproliferattiv (MDS/MPD).** Dawn huma grupp ta' mard tad-demem li bihom iċ-ċelluli tad-demem jibdwu jtkattru mingħajr kontroll. Imatinib Teva 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-demem li bihom ftit miċ-ċelluli bojod tad-demem (li jissejhu eżinofils) jibdwu jtkattru mingħajr kontroll. Imatinib Teva jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli f'xi sottotipi ta' dawn il-mard.
- **Tumuri tal-istroma gastrointestinali (GIST, *gastrointestinal stromal tumours*).** GIST huwa kanċer tal-istonku u tal-imsaren. Dan jiġi minn tkattir bla kontroll taċ-ċelluli tat-tessuti li jagħtu support lil dawn l-organi.
- **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** DFSP huwa kanċer tat-tessut ta' taht il-ġilda li fih xi ċelluli jibdwu jtkattru mingħajr kontroll. Imatinib Teva jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli.

Fil-kumplement tal-fuljett, ahna ser nużaw l-abbrevjazzjonijiet, meta nitkellmu dwar dawn il-mard.

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

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

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

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

Tihux Imatinib Teva

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

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

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Imatinib Teva:

- jekk tbat i jew kont xi darba tbat i minn problemi fil-fwied, fil-kliewi jew fil-qalb.
- jekk qed tiehu l-medicina b'levothyroxine minhabba li tnehhietlek it-tajrojd.
- jekk qatt kellek jew jekk issa jista' jkun li għandek l-infezzjoni tal-epatite B. Dan minhabba li Imatinib Teva jista' jwassal sabiex l-epatite B terġa' ssir attiva, u f'xi każijiet dan jista' jkun fatali. Il-pazjenti ser jiġu ċċekkjati bir-reqqa mit-tabib tagħhom għal sinjali ta' din l-infezzjoni qabel ma tibda l-kura.
- jekk ikollok tbengil, fsada, deni, gheja u konfużjoni meta tiehu Imatinib Teva, ikkuntattja lit-tabib tiegħek. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' hsara fil-kanali tad-demm magħrufa bħala mikroangiopatija trombotika (TMA - *thrombotic microangiopathy*).

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

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

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

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

Tfal u adoloxxenti

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

Xi tfal u zghazagh li qed jieħdu Imatinib Teva jistgħu jikbru aktar bil-mod milli hu normali. It-tabib ser josserva r-rata li biha jkunu qed jikbru waqt il-viżti li jsiru b'mod regolari.

Mediċini oħra u Imatinib Teva

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

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

Tqala, treddigh u fertilità

- Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.
- Imatinib Teva mhuwiex irrakkomandat għal waqt it-tqala sakemm ma jkunx hemm bżonn ċar minhabba li jista' jagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek. It-tabib tiegħek ser jiddiskuti r-riskji possibbli bl-użu ta' Imatinib Teva waqt it-tqala.
- Nisa li jistgħu johorġu tqal għandhom jingħataw parir sabiex jużaw miżuri ta' kontraċezzjoni effettivi meta jkunu qed jirċievu l-kura u għal 15-il gurnata wara li jintemm it-trattament.
- M'għandekx tredda' meta tkun qed tiehu Imatinib Teva u għal 15-il gurnata wara li jintemm it-trattament, minhabba li jista' jagħmel il-ħsara lit-tarbija tiegħek.
- Pazjenti mħassba dwar il-fertilità meta qed jingħataw kura bi Imatinib Teva għandhom jikkonsultaw mat-tabib tagħhom.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

3. Kif għandek tiehu Imatinib Teva

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

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

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

Kemm għandek tiehu Imatinib Teva

Użu fl-adulti

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

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

Għal CML u GIST, it-tabib tiegħek għandu mnejn iżidlek jew inaqqaslek id-doża skont kif tirrispondi għall-kura. Jekk id-doża ta' kuljum tkun 800 mg, (8 kapsuli), għandek tiegħu 4 kapsuli filgħodu u 4 kapsuli filgħaxija.

- **Jekk qed tirċievi kura għal Ph-positiva ALL:**
Id-doża tal-bidu hija 600 mg li għandha tittiehed bħala 6 kapsuli **darba** kuljum.
- **Jekk qed tirċievi kura għal MDS/MPD:**
Id-doża tal-bidu hija ta' 400 mg li għandha tittiehed bħala 4 kapsuli **darba** kuljum.
- **Jekk qed tirċievi kura għal HES/CEL:**
Id-doża tal-bidu hija 100 mg li għandha tittiehed bħala 1 kapsula **darba** kuljum. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jżid id-doża għal 400 mg, li għandha tittiehed bħala 4 kapsuli **darba** kuljum, skond kif ikun ir-rispons tiegħek għall-kura.
- **Jekk qed tirċievi kura għal DFSP:**
Id-doża hija 800 mg kuljum (8 kapsuli), li għandha tittiehed bħala 4 kapsuli filgħodu u 4 kapsuli filgħaxija.

Użu fit-tfal u fl-adoloxxenti

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

Meta u kif għandek tiegħu Imatinib Teva

- **Hu Imatinib Teva mal-ikel.** Dan jgħinek tipprotegi ruhek minn problemi fl-istonku meta tiegħu Imatinib Teva.
- **Ibla' l-kapsula shiha b'tazza ilma kbira.** Tiftaħx jew tfarrak il-kapsuli għajr meta jkollok diffikultà biex tibla' (eż. fi tfal).
- Jekk inti m'intix kapaci tibla' l-kapsuli, tista' tiftaħhom u titfa' it-trab go tazza ilma li ma jfexfix jew meraq tat-tuffieħ.
- Jekk inti mara tqila, jew tista' tinqabad tqila u qed tipprova tiftaħ il-kapsuli, għandek toqgħod attenta kif timmaniġġja l-kontenut sabiex tevita kuntatt mal-ġilda jew mat-tehid tan-nifs. Għandek taħsel sew idejk minnufih wara li tiftaħ il-kapsuli.

Kemm iddum tiegħu Imatinib Teva

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

Jekk tiegħu Imatinib Teva aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiegħu Imatinib Teva

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Normalment dawn ikunu hfief ghal moderati.

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

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10) **jew komuni hafna** (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10):

- Zieda tal-piz f'daqqa. Imatinib Teva jista' jikkawza lill-gismek izomm l-ilma (zamma severa ta' fluwidi).
- Sinjali ta' infezzjoni bhal deni, tkexkix ta' bard qawwi, ugigh fil-grizmejn jew ulceri fil-halq. Imatinib Teva jista' jnaqqaslek in-numru ta' celluli tad-demmm bojod ghalhekk int jista' jaqbdek infezzjonijiet iktar facilment.
- Jekk ikollok fsada jew titbengel mhux mistennija (minghajr ma tkun weggaajt lilek innifsek qabel).

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

- Ugigh f'sidrek, qalb thabbat b'mod mhux regolari (sinjali ta' disturbi fil-qalb).
- Soghla, diffikulta fit-tehid tan-nifs jew twegga' biex tiehu n-nifs (sinjali ta' disturbi fil-pulmun).
- Thoss rasek hafifa, sturdut jew tintilef minn sensik (sinjali ta' pressjoni tad-demmm baxxa).
- Thossok ma tiflahx (nawsja), b'nuqqas ta' aptit, l-awrina tkun skura, il-gilda jew ghajnejk jisfaru (sinjal ta' disturbi fil-fwied).
- Raxx, gilda hamra bin-nuffati fuq ix-xofftejn, ghajnejn, il-gilda jew il-halq, gilda titqaxxar, deni, dbabar homor jew vjola mghollija fil-gilda, hakk, sensazzjoni ta' hruq, johorgu l-ponot (sinjali ta' disturbi fil-gilda).
- Ugigh qawwi fl-addome, demm fir-rimettar, fl-ippurgar jew fl-awrina, l-ippurgar ikun iswed (sinjali ta' disturbi gastrointestinali).
- Tnaqqis sever f'kemm taghmel awrina, ihossok bil-ghatx (sinjal ta' disturbi fil-kliewi).
- Thossok ma tiflahx (nawsja) bid-dijarea u bir-rimettar, ugigh fl-addome jew deni (sinjali ta' disturbi fl-imsaren).
- Ugigh ta' ras qawwi, dgħufija jew paralizi tar-riglejn u d-dirghajn jew il-wicċ, tbat biex titkellem, telf mis-sensi f'salt wiehed (sinjali ta' disturbi tas-sistema nervuza bhalma huma fsada jew nefha fl-ghadam tar-ras/fil-mohh).
- Gilda pallida, thoss l-gheja u qtugh ta' nifs u jkollok awrina skura (sinjali ta' livelli baxxi ta' celluli homor tad-demmm).
- Ugigh f'ghajnejk, jew il-vista tieghek tmur lura, fsada fl-ghajnejn.
- Ugigh fl-ghadam jew il-gogi (sinjali ta' osteonekrosi).
- Nfafet fuq il-gilda jew il-membrani mukuži (sinjali ta' pemfigu).
- Swaba ta' saqajk u ta' jdejk innemnim jew keshin (sinjali tas-sindrome ta' Raynaud).
- Infjammazzjoni f'daqqa tal-gilda u hmura (sinjali ta' infezzjoni fil-gilda msejha cellulite).
- Tbatija biex tisma'.
- Dghufija fil-muskoli u spažmi b'ritmu tal-qalb anormali (sinjali ta' bidla fl-ammont ta' potassium fid-demmm tieghek).
- Tbengil.
- Ugigh fl-istonku u jhossok ma tiflahx (nawsja).
- Spažmi fil-muskoli bid-deni, awrina hamra fil-kannella, ugigh jew dgħufija fil-muskoli tieghek (sinjali ta' disturb fil-muskoli).
- Ugigh pelviku xi kultant flimkien ma' nawzea u rimettar bi fsada vaginali mhux mistennija, sensazzjoni ta' sturdament jew hass hazin minhabba tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm (sinjali ta' disturb fl-ovarji jew fil-guf tieghek).
- Nawsja, qtugh ta' nifs, tahbit tal-qalb irregolari, awrina mcajpra, gheja u/jew skumdit fil-gogi b'rabta ma' rizultati tal-laboratorju mhux normali (eż. potassju għoli, acidu uriku u livelli ta'

- kalċju u livelli baxxi ta' fosfru fid-demmm).
- Emboli fil-vini ż-żgħar (mikroanġjopatija trombotika).

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli):

- Kombinazzjoni ta' raxx sever mifruż, thossok ma tiflaħx, deni, livell għoli ta' ċerti ċelloli bojod tad-demmm jew ġilda jew għajnejn sofor (sinjali ta' suffeġra) bi qtugħ tan-nifs, uġiġħ/skumdità fis-sider, tnaqqis qawwi fl-ammont ta' awrina u thossok bil-għatx, eċċ (sinjali ta' reazzjoni allergika relatati mal-kura).
- Insuffiċjenza kronika tal-kliewi.
- Rikorrenza (riattivazzjoni) tal-infezzjoni tal-epatite B meta kellek l-epatite B fil-passat (infezzjoni fil-fwied).

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

Effetti sekondarji ohra jistghu jinkludu:

Komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- Uġiġħ ta' ras jew iħossok għajjen/a.
- Tqalligh (nawsja) ,iħossok ma tiflaħx (rimettar), dijarrea jew indigistjoni.
- Raxx.
- Bugħawwieġ, uġiġħ fil-muskoli, fil-ġogi jew fl-għadam, matul it-trattament b'Imatinib Teva jew wara li tkun waqfiet tiegħu Imatinib Teva.
- Nefħa fl-għajnejn jew fl-għekiesi.
- Żieda fil-piż.

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

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna waħda 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, ħmura u nefħa (konguntivite), għajnejn idemmghu jew viżjoni mċajpra.
- Tinfaraġ.
- Uġiġħ jew nefħa fl-addome, gass fl-istonku ħruq ta' stonku jew stitikezza.
- Ħakk.
- Jihfieflek jew jaqalek xagħrek b'mod mhux tas-soltu.
- Tnemnim tal-idejn jew is-saqajn.
- Ulċeri fil-ħalq.
- Uġiġħ u nefħa fil-ġogi.
- Ħalq xott, ġilda xotta jew l-għajn tinħass xotta.
- Żieda jew tnaqqis fis-sensittività tal-ġilda.
- Fwawar tas-sħana, dehxiel jew ħruġ ta' għaraq matul il-lejl.

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

Mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa pazjent wieħed minn kull 100):

- Sogħla, mniefer inixxi jew miżdud, sensazzjoni ta' toqol jew uġiġħ meta tagħfas il-parti 'l fuq mill-għajnejn jew mal-ġnub tal-imnieher, kongestjoni tal-imnieher, tagħtas, uġiġħ fil-grizmejn, b'uġiġħ ta' ras jew mingħajr (sinjali ta' infezzjoni fil-passaġġ ta' fuq tan-nifs).
- Uġiġħ ta' ras qawwi bħal uġiġħ pulsanti jew sensazzjoni pulsanti, normalment fuq naħa waħda tar-ras akkumpanjat minn nawsjia, rimettar u sensittività għad-dawl jew hsejjes (sinjali ta' emigranja).
- Sintomi jixbħu l-influwenza.
- Uġiġħ jew sensazzjoni ta' ħruq meta tgħaddi l-awrina, żieda fit-temperatura tal-ġisem, uġiġħ fiż-żaqq jew il-parti pelvika, awrina tagħti fl-aħmar jew kannella jew imdardra (sinjali ta'

- infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina).
- Uġiġh u nefha fil-ġogi (sinjali ta' artralġja).
- Sensazzjoni kostanti ta' dieqa u telf ta' interess, li jwaqqfuk milli tkompli bl-attivitajiet normali tiegħek (sinjali ta' depressjoni).
- Thoss apprensioni u tinkwieta flimkien ma' sinjali fiżiċi bħal qalb tħabbat tġhaġġel, tegħreq, roġħda, ħalq xott (sinjali ta' ansjetà).
- Nghas/sturdament/irqad eċċessiv.
- Movimenti ta' treġħid (roġħda).
- Indeboliment tal-memorja.
- Impuls irreżistibbli li ċċaqlaq riġlejk (sindromu ta' rrekwitezza fir-riġlejn).
- Tisma' ħsejjes (eż. tisfir, żanżin) fil-widnejn li m'għandhomx sors estern (żanżin tal-widnejn).
- Pressjoni tad-demem għolja (ipertensjoni).
- Tifwieq.
- Infjammazzjoni tax-xufftejn.
- Diffikultà biex tibra'.
- Tegħreq iktar.
- Skolorazzjoni tal-ġilda.
- Dwiefer fragili.
- Ħotob ħomor jew ponot b'ras bajda madwar l-għeruq tax-xaġħar, possibbilment b'uġiġh, ħakk jew sensazzjoni ta' ħruq (sinjali ta' infjammazzjoni tal-follikoli tax-xaġħar, magħrufa wkoll bħala follikulite).
- Raxx tal-ġilda bil-qxur (dermatite esfoljattiva).
- Tkabbir tas-sider (li jista' jseħħ fl-irġiel jew nisa).
- Uġiġh persistenti u/jew sensazzjoni ta' toqol fit-testikoli jew il-parti t'isfel taż-żaqq, uġiġh meta tġħaddi l-awrina, waqt kopulazzjoni sesswali jew eġakulazzjoni, demm fl-awrina (sinjali ta' edema tat-testikoli).
- Ma jkunx jista' jkollok jew iżżomm erezzjoni (disfunzjoni erettili).
- Mestrwazzjoni qawwija jew irregolari.
- Diffikultà tikseb/iżżomm l-eċċitament sesswali.
- Tnaqqis fl-aptit sesswali.
- Uġiġh fil-beżżul.
- Thossok ġeneralment ma tiflahx.
- Infezzjoni virali bħal ponta tad-deni.
- Uġiġh fil-parti t'isfel tad-dahar li jirriżulta minn disturb tal-kliewi.
- Żieda fil-frekwenza li tġħaddi l-awrina.
- Żieda fl-aptit.
- Uġiġh jew sensazzjoni ta' ħruq fil-parti ta' fuq taż-żaqq u/jew fis-sider (ħruq ta' stonku), nawwsja, rimettar, rifluss ta' aċidu, thossok mimli u minfuh, feċi jaġhtu fl-iswed (sinjali ta' ulċera fl-istonku).
- Ebusija fil-ġogi u l-muskoli.
- Riżultati mhux normali tat-testijiet tal-laboratorju.
- Boċoċ ħomor li jwegġġghu fil-ġilda, uġiġh fil-ġilda, ħmuriya fil-ġilda (infjammazzjoni tat-tessut xaħmi taħt il-ġilda).

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

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

- Konfużjoni.
- Skolorazzjoni tad-dwiefer.

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

Mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli):

- Ħmura u/jew nefha tal-pala tal-idejn u tal-qieġħ tas-saqajn li magħhom jista' jkollok sensazzjoni ta'

- tingiż u uġiġ ta' ħruq.
 - Feriti juġġu u/jew bl-infafet fil-ġilda.
 - Dewmien fir-rata li biha tfal u żgħażaġh jikbru.
- Jekk kwalunkwe minn dawn l-effetti jaffetwak b'mod sever, **ghid lit-tabib tiegħek minnufih.**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Imatinib Teva

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

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

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Imatinib Teva

- Is-sustanza attiva hi imatinib (bħala mesilate).
- Kull kapsula iebša ta' Imatinib Teva fiha 100 mg imatinib (bħala mesilate)
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma mannitol,, crospovidone u magnesium stearate u silica kollojdali anidru. Il-qoxra tal-kapsula hija magħmula minn gelatin, titanium oxide (E171), iron oxide yellow (E172), u iron oxide red (E172). Il-linka tal-istampar hi magħmula minn shellac, iron oxide black (E172) u propylene glycol.

Kif jidher Imatinib Teva u l-kontenut tal-pakkett

Imatinib Teva 100 mg kapsuli ibsin huma kapsuli oranjjo mhux trasparenti b'immarkar iswed ta' 7629 fuq il-korp u immarkar iswed ta' TEVA fuq l-għatu tal-kapsula. Il-kontenut tal-kapsula huwa trab bajdani għal isfar, iggranulat. Il-kapsuli huma madwar 19 mm twal u 7 mm wiesgħa.

Imatinib Teva 100 mg kapsuli ibsin huma disponibbli f'pakketti għal daqsijiet ta' 60 jew 120 kapsula iebša go folji.

Imatinib Teva 100 mg kapsuli ibsin huma disponibbli f'pakketti għal daqsijiet ta' 20x1, 60x1, 120x1 jew 180x1 ta' kapsuli ibsin go folji perforati ta' doża waħda.

Jista' jkun li mhux il-pakketti kollha jitqegħdu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq
Teva B.V.

Swensweg 5
2031 GA Haarlem
L-Olanda

Il-Manifattur

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

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
74770 Opava-Komarov
Ir-Repubblika Ċeka

TEVA PHARMA, S.L.U.
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica
50016 Zaragoza
Spanja

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

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

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovića 25
10000 Zagreb
Kroazja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok 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 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland

AbZ-Pharma GmbH
Tel: +49 73140205

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Imatinib Teva 400 mg kapsuli iebsin imatinib

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

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

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Imatinib Teva u għal xiex jintuża

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

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

- **Lewkimja majelojd kronika (CML - Chronic myeloid leukaemia).** Il-lewkemja hija kanċer taċ-ċelloli bojod tad-demem. Dawn iċ-ċelloli bojod issoltu jgħinu lill-ġisem biex jiġġieled l-infezzjonijiet. Lewkimja majelojd kronika hija forma ta' lewkimja fejn iċ-ċelloli bojod (li jissejhu majelojd), jibdw jtkattru mingħajr kontroll.
- **Lewkimja limfoblastika akuta posittiva għall-kromosoma ta' Filadelfja (Ph-posittiva ALL).** Il-lewkimja hija kanċer taċ-ċelluli bojod tad-demem. Dawn iċ-ċelloli bojod issoltu jgħinu lill-ġisem biex jiġġieled l-infezzjonijiet. Lewkimja limfoblastika akuta hija forma ta' lewkimja li fiha ċerti ċelluli bojod anormali (li jissejhu limfoblasts) jibdw jtkattru mingħajr kontroll. Imatinib Teva jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli.

Imatinib Teva huwa wkoll kura f'adulti u għall-:

- **Mard majelodisplastiku/majeloproliferattiv (MDS/MPD).** Dawn huma grupp ta' mard tad-demem li bihom iċ-ċelluli tad-demem jibdw jtkattru mingħajr kontroll. Imatinib Teva 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-demem li bihom ftit miċ-ċelluli bojod tad-demem (li jissejhu eżinofils) jibdw jtkattru mingħajr kontroll. Imatinib Teva jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli f'xi sottotipi ta' dawn il-mard.
- **Tumuri tal-istroma gastrointestinali (GIST, *gastrointestinal stromal tumours*).** GIST huwa kanċer tal-istonku u tal-imsaren. Dan jiġi minn tkattir bla kontroll taċ-ċelluli tat-tessuti li jagħtu support lil dawn l-organi.
- **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** DFSP huwa kanċer tat-tessut ta' taht il-ġilda li fih xi ċelluli jibdw jtkattru mingħajr kontroll. Imatinib Teva jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli.

Fil-kumplement tal-fuljett, ahna ser nużaw l-abbrevjazzjonijiet, meta nitkellmu dwar dawn il-mard.

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

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

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

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

Tihux Imatinib Teva

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

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

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Imatinib Teva:

- jekk tbat i jew kont xi darba tbat minn problemi fil-fwied, fil-kliewi jew fil-qalb.
- jekk qed tiehu l-medicina b'levothyroxine minhabba li tnehhietlek it-tajrojd.
- jekk qatt kellek jew jekk issa jista' jkun li għandek l-infezzjoni tal-epatite B. Dan minhabba li Imatinib Teva jista' jwassal sabiex l-epatite B terġa' ssir attiva, u f'xi każijiet dan jista' jkun fatali. Il-pazjenti ser jiġu ċċekkjati bir-reqqa mit-tabib tagħhom għal sinjali ta' din l-infezzjoni qabel ma tibda l-kura.
- jekk ikollok tbengil, fsada, deni, gheja u konfużjoni meta tiehu Imatinib Teva, ikkuntattja lit-tabib tiegħek. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' hsara fil-kanali tad-demm magħrufa bhala mikroangiopatija trombotika (TMA - *thrombotic microangiopathy*).

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

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

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

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

Tfal u adoloxxenti

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

Xi tfal u zghazagh li qed jieħdu Imatinib Teva jistgħu jikbru aktar bil-mod milli hu normali. It-tabib ser josserva r-rata li biha jkunu qed jikbru waqt il-viżiti li jsiru b'mod regolari.

Mediċini oħra u Imatinib Teva

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

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

Tqala, treddigh u fertilità

- Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.
- Imatinib Teva mhuwiex irrakkomandat għal waqt it-tqala sakemm ma jkunx hemm bżonn ċar minhabba li jista' jagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek. It-tabib tiegħek ser jiddiskuti r-riskji possibbli bl-użu ta' Imatinib Teva waqt it-tqala.
- Nisa li jistgħu johorġu tqal għandhom jingħataw parir sabiex jużaw miżuri ta' kontraċezzjoni effettivi meta jkunu qed jirċievu l-kura u għal 15-il gurnata wara li jintemm it-trattament.
- M'għandekx tredda' meta tkun qed tiehu Imatinib Teva u għal 15-il gurnata wara li jintemm it-trattament, minhabba li jista' jagħmel il-ħsara lit-tarbija tiegħek.
- Pazjenti mħassba dwar il-fertilità meta qed jingħataw kura bi Imatinib Teva għandhom jikkonsultaw mat-tabib tagħhom.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

3. Kif għandek tiehu Imatinib Teva

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

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

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

Kemm għandek tiehu Imatinib Teva

Użu fl-adulti

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

- Jekk qed tiehu kura għal CML:

Skont il-kundizzjoni tiegħek, id-doża li normalment tibda biha hija ta' 400 mg jew ta' 600 mg:

- **400 mg** għandha tittiehed bhala kapsula waħda **darba** kuljum,
- **600 mg** għandha tittiehed bhala kapsula waħda ta' 400 mg u 2 kapsuli ta' 100 mg **darba** kuljum

- Jekk qed tirċievi kura għal GIST:

Id-doża tal-bidu hija 400 mg, li tittiehed bhala kapsula waħda **darba** kuljum.

Għal CML u GIST, it-tabib tiegħek għandu mnejn iżidlek jew inaqqaslek id-doża skont kif tirrispondi għall-kura. Jekk id-doża ta' kuljum tkun 800 mg, (2 kapsuli), għandek tiehu kapsula waħda filgħodu u t-tieni kapsula filgħaxija.

- **Jekk qed tirċievi kura għal Ph-positiva ALL:**
Id-doża tal-bidu hija 600 mg li għandha tittiehed bħala kapsula waħda ta' 400 mg u 2 kapsuli ta' 100 mg **darba** kuljum.
- **Jekk qed tirċievi kura għal MDS/MPD:**
Id-doża tal-bidu hija ta' 400 mg li għandha tittiehed bħala 1 kapsula **darba** kuljum.
- **Jekk qed tirċievi kura għal HES/CEL:**
Id-doża tal-bidu hija 100 mg li għandha tittiehed bħala 1 kapsula ta 100mg **darba** kuljum. It-tabib tiegħek jista' jiddeciedi li jżid id-doża għal 400 mg, li għandha tittiehed bħala 1 kapsula ta' 400mg **darba** kuljum, skond kif ikun ir-rispons tiegħek għall-kura.
- **Jekk qed tirċievi kura għal DFSP:**
Id-doża hija 800 mg kuljum (2 kapsuli), li għandha tittiehed bħala 1 kapsula filgħodu u 1 kapsula filgħaxija.

Użu fit-tfal u fl-adoloxxenti

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

Meta u kif għandek tiehu Imatinib Teva

- **Hu Imatinib Teva mal-ikel.** Dan jgħinek tipprotegi ruhek minn problemi fl-istonku meta tiehu Imatinib Teva.
- **Ibla' l-kapsula shiha b'tazza ilma kbira.** Tiftaħx jew tfarrak il-kapsuli għajr meta jkollok diffikultà biex tibla' (eż. fi tfal).
- Jekk inti m'intix kapaci tibla' l-kapsuli, tista' tiftaħhom u titfa' it-trab go tazza ilma li ma jfexfix jew meraq tat-tuffieħ.
- Jekk inti mara tqila, jew tista' tinqabad tqila u qed tipprova tiftaħ il-kapsuli, għandek toqgħod attenta kif timmaniġġja l-kontenut sabiex tevita kuntatt mal-ġilda jew mat-tehid tan-nifs. Għandek taħsel sew idejk minnufih wara li tiftaħ il-kapsuli.

Kemm iddum tiehu Imatinib Teva

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

Jekk tiehu Imatinib Teva aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu Imatinib Teva

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Normalment dawn ikunu hfief ghal moderati.

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

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10) **jew komuni hafna** (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10):

- Zieda tal-piz f'daqqa. Imatinib Teva jista' jikkawza lill-gismek izomm l-ilma (zamma severa ta' fluwidi).
- Sinjali ta' infezzjoni bhal deni, tkexkix ta' bard qawwi, ugigh fil-grizmejn jew ulceri fil-halq. Imatinib Teva jista' jnaqqaslek in-numru ta' celluli tad-demmm bojod ghalhekk int jista' jaqbdek infezzjonijiet iktar facilment.
- Jekk ikollok fsada jew titbengel mhux mistennija (minghajr ma tkun weggaajt lilek innifsek qabel).
- **Mhux komuni** (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 100) **jew rari** (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 1,000): Ugigh f'sidrek, qalb thabbat b'mod mhux regolari (sinjali ta' disturbi fil-qalb).
- Soghla, diffikulta fit-tehid tan-nifs jew twegga' biex tiehu n-nifs (sinjali ta' disturbi fil-pulmun).
- Thoss rasek hafifa, sturdut jew tintilef minn sensik (sinjali ta' pressjoni tad-demmm baxxa).
- Thossok ma tiflahx (nawsja), b'nuqqas ta' aptit, l-awrina tkun skura, il-gilda jew ghajnejk jisfaru (sinjal ta' disturbi fil-fwied).
- Raxx, gilda hamra bin-nuffati fuq ix-xofftejn, ghajnejn, il-gilda jew il-halq, gilda titqaxxar, deni, dbabar homor jew vjola mghollija fil-gilda, hakk, sensazzjoni ta' hruq, johorgu l-ponot (sinjali ta' disturbi fil-gilda).
- Ugigh qawwi fl-addome, demmm fir-rimettar, fl-ippurgar jew fl-awrina, l-ippurgar ikun iswed (sinjali ta' disturbi gastrointestinali).
- Tnaqqis sever f'kemm taghmel awrina, ihossok bil-ghatx (sinjal ta' disturbi fil-kliewi).
- Thossok ma tiflahx (nawsja) bid-dijarea u bir-rimettar, ugigh fl-addome jew deni (sinjali ta' disturbi fl-imsaren).
- Ugigh ta' ras qawwi, dgħufija jew paraliżi tar-riglejn u d-dirghajn jew il-wicċ, tbat biex titkellem, telf mis-sensi f'salt wiehed (sinjali ta' disturbi tas-sistema nervuza bhalma huma fsada jew nefha fl-ghadam tar-ras/fil-mohh).
- Gilda pallida, thoss l-gheja u qtugh ta' nifs u jkollok awrina skura (sinjali ta' livelli baxxi ta' celluli homor tad-demmm).
- Ugigh f'ghajnejk, jew il-vista tieghek tmur lura, fsada fl-ghajnejn.
- Ugigh fl-ghadam jew il-gogi (sinjali ta' osteonekrosi).
- Nfafet fuq il-gilda jew il-membrani mukuži (sinjali ta' pemfigu).
- Swaba ta' saqajk u ta' jdejk innemnim jew keshin (sinjali tas-sindrome ta' Raynaud).
- Infjammazzjoni f'daqqa tal-gilda u hmura (sinjali ta' infezzjoni fil-gilda msejha cellulite).
- Tbatija biex tisma'.
- Dghufija fil-muskoli u spażmi b'ritmu tal-qalb anormali (sinjali ta' bidla fl-ammont ta' potassium fid-demmm tieghek).
- Tbengil.
- Ugigh fl-istonku u jhossok ma tiflahx (nawsja).
- Spażmi fil-muskoli bid-deni, awrina hamra fil-kannella, ugigh jew dgħufija fil-muskoli tieghek (sinjali ta' disturb fil-muskoli).
- Ugigh pelviku xi kultant flimkien ma' nawzea u rimettar bi fsada vaginali mhux mistennija, sensazzjoni ta' sturdament jew hass hazin minhabba tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm (sinjali ta' disturb fl-ovarji jew fil-guf tieghek).
- Nawsja, qtugh ta' nifs, tahbit tal-qalb irregolari, awrina mcajpra, gheja u/jew skumdit fil-gogi b'rabta ma' rizultati tal-laboratorju mhux normali (eż. potassju għoli, acidu uriku u livelli ta' kalcju u livelli

- baxxi ta' fosfru fid-demmi).
- Emboli fil-vini ż-żgħar (mikroangjopatija trombotika).

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli):

- Kombinazzjoni ta' raxx sever mifruż, thossok ma tiflaħx, deni, livell għoli ta' ċerti ċelloli bojod tad-demmi jew ġilda jew għajnejn sofor (sinjali ta' suffeġra) bi qtugħ tan-nifs, uġiġħ/skumdità fis-sider, tnaqqis qawwi fl-ammont ta' awrina u thossok bil-għatx, eċċ (sinjali ta' reazzjoni allergika relatati mal-kura).
- Insuffiċjenza kronika tal-kliewi.
- Rikorrenza (riattivazzjoni) tal-infezzjoni tal-epatite B meta kellek l-epatite B fil-passat (infezzjoni fil-fwied).

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

Effetti sekondarji ohra jistghu jinkludu:

- **Komuni hafna** (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10): Uġiġħ ta' ras jew iħossok għajjen/a.
- Tqalligħ (nawsja), iħossok ma tiflaħx (rimettar), dijarrea jew indigistjoni.
- Raxx.
- Bugħawwieġ, uġiġħ fil-muskoli, fil-ġogi jew fl-għadam, matul it-trattament b'Imatinib Teva jew wara li tkun waqfiet tiegħu Imatinib Teva.
- Nefha fl-għajnejn jew fl-għekiesi.
- Żieda fil-piż.

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

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

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

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

Mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa pazjent wieħed minn kull 100):

- Sogħla, mniefer inixxi jew miżdud, sensazzjoni ta' toqol jew uġiġħ meta tagħfas il-parti 'l fuq mill-għajnejn jew mal-ġnub tal-imnieher, kongestjoni tal-imnieher, tagħtas, uġiġħ fil-grizmejn, b'uġiġħ ta' ras jew mingħajr (sinjali ta' infezzjoni fil-passaġġ ta' fuq tan-nifs).
- Uġiġħ ta' ras qawwi bħal uġiġħ pulsanti jew sensazzjoni pulsanti, normalment fuq naħa waħda tar-ras akkumpanjat minn nawsjia, rimettar u sensittività għad-dawl jew hsejjes (sinjali ta' emigranja).
- Sintomi jixbħu l-influenza.
- Uġiġħ jew sensazzjoni ta' ħruq meta tgħaddi l-awrina, żieda fit-temperatura tal-ġisem, uġiġħ

fiż-żaqq jew il-parti pelvika, awrina tagħti fl-aħmar jew kannella jew imdardra (sinjali ta' infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina).

- Uġiġh u nefha fil-ġogi (sinjali ta' artralġja).
- Sensazzjoni kostanti ta' dieqa u telf ta' interess, li jwaqqfuk milli tkompli bl-attivitajiet normali tiegħek (sinjali ta' depressjoni).
- Thoss apprensioni u tinkwieta flimkien ma' sinjali fiżiċi bħal qalb tħabbat tġaġġel, tġhreq, roġħda, ħalq xott (sinjali ta' ansjetà).
- Nġhas/sturdament/irqad eċċessiv.
- Movimenti ta' tregħid (roġħda).
- Indeboliment tal-memorja.
- Impuls irrezistibbli li ċċaqlaq riġlejk (sindromu ta' rrekwitezza fir-riġlejn).
- Tisma' ħsejjes (eż. tisfir, żanżin) fil-widnejn li m'għandhomx sors estern (żanżin tal-widnejn).
- Pressjoni tad-demem għolja (ipertensjoni).
- Tifwieq.
- Infjammazzjoni tax-xufftejn.
- Diffikultà biex tibra'.
- Tġhreq iktar.
- Skolorazzjoni tal-ġilda.
- Dwiefer fragili.
- Ħotob ħomor jew ponot b'ras bajda madwar l-għeruq tax-xaġħar, possibbilment b'uġiġh, ħakk jew sensazzjoni ta' ħruq (sinjali ta' infjammazzjoni tal-follikoli tax-xaġħar, maġħrufa wkoll bħala follikulite).
- Raxx tal-ġilda bil-qxur (dermatite esfoljattiva).
- Tkabbir tas-sider (li jista' jseħħ fl-irġiel jew nisa).
- Uġiġh persistenti u/jew sensazzjoni ta' toqol fit-testikoli jew il-parti t'isfel taż-żaqq, uġiġh meta tġħaddi l-awrina, waqt kopulazzjoni sesswali jew eġakulazzjoni, demm fl-awrina (sinjali ta' edema tat-testikoli).
- Ma jkunx jista' jkollok jew iżżomm erezzjoni (disfunzjoni erettile).
- Mestrwazzjoni qawwija jew irregolari.
- Diffikultà tikseb/iżżomm l-eċċitament sesswali.
- Tnaqqis fl-aptit sesswali.
- Uġiġh fil-beżżul.
- Thossok ġeneralment ma tiflahx.
- Infezzjoni virali bħal ponta tad-deni.
- Uġiġh fil-parti t'isfel tad-dahar li jirriżulta minn disturb tal-kliewi.
- Żieda fil-frekwenza li tġħaddi l-awrina.
- Żieda fl-aptit.
- Uġiġh jew sensazzjoni ta' ħruq fil-parti ta' fuq taż-żaqq u/jew fis-sider (ħruq ta' stonku), nawwsja, rimettar, rifluss ta' aċidu, thossok mimli u minfuħ, feċi jaġħtu fl-iswed (sinjali ta' ulċera fl-istonku).
- Ebusija fil-ġogi u l-muskoli.
- Riżultati mhux normali tat-testijiet tal-laboratorju.
- Boċoċ ħomor li jwegġġghu fil-ġilda, uġiġh fil-ġilda, ħmuriġa fil-ġilda (infjammazzjoni tat-tessut xaħmi taħt il-ġilda).

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

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

- Konfużjoni.
- Skolorazzjoni tad-dwiefer.

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

Mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli):

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

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

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħžen Imatinib Teva

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

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

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Imatinib Teva

- Is-sustanza attiva hi imatinib (bħala mesilate).
- Kull kapsula iebsa ta' Imatinib Teva fiha 400 mg imatinib (bħala mesilate)
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma mannitol, crospovidone u magnesium stearate u silica kollojdali anidru. Il-qoxra tal-kapsula hija magħmula minn gelatin, titanium oxide (E171), iron oxide yellow (E172), u iron oxide red (E172). Il-linka tal-istampar hi magħmula minn shellac, iron oxide black (E172) u propylene glycol.

Kif jidher Imatinib Teva u l-kontenut tal-pakkett

Imatinib Teva 400 mg kapsuli ibsin huma kapsuli oranġjo mhux trasparenti b'immarkar iswed ta' 7630 fuq il-korp u immarkar iswed ta' TEVA fuq l-ġhatu tal-kapsula. Il-kontenut tal-kapsula huwa trab bajdani għal isfar, iggranulat. Il-kapsuli huma madwar 23 mm twal u 9 mm wiesgħa.

Imatinib Teva 400 mg kapsuli ibsin huma disponibbli f'pakketti għal daqsijiet ta' 30 jew 90 kapsula iebsa go folji.

Imatinib Teva 400 mg kapsuli ibsin huma disponibbli f'pakketti għal daqsijiet ta' 30x1 jew 90x1 ta' kapsuli ibsin go folji perforati ta' doża waħda.

Jista' jkun li mhux il-pakketti kollha jitqegħdu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
L-Olanda

Il-Manifattur

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

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
74770 Opava-Komarov
Ir-Repubblika Ċeka

TEVA PHARMA, S.L.U.
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica
50016 Zaragoza
Spanja

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

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

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovića 25
10000 Zagreb
Kroazja

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland

AbZ-Pharma GmbH
Tel: +49 73140205

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

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