

Prodott medičinali li m'gradux awtorizzat

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Imatinib Actavis 50 mg kapsuli iebsin
Imatinib Actavis 100 mg kapsuli iebsin
Imatinib Actavis 400 mg kapsuli iebsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Imatinib Actavis 50 mg kapsuli iebsin

Kull kapsula iebsa fiha 50 mg ta' imatinib (bħala mesilate).

Imatinib Actavis 100 mg kapsuli iebsin

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

Imatinib Actavis 400 mg kapsuli iebsin

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa (kapsula).

Imatinib Actavis 50 mg kapsuli iebsin

Kapsula iebsa ta' daqs 3 b' għatu isfar ċar u korp isfar ċar mmarkata b' "50 mg" bl-inka sewda.

Imatinib Actavis 100 mg kapsuli iebsin

Kapsula iebsa ta' daqs 1 b' għatu oranġjo ċar u korp oranġjo ċar mmarkata b' "100 mg" bl-inka sewda.

Imatinib Actavis 400 mg kapsuli iebsin

Kapsula iebsa ta' daqs 00 b' għatu u korp oranġjo opak mmarkata b' "400 mg" bl-inka sewda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Imatinib Actavis huwa indikat għall-kura ta'

- pazjenti pedjatriċi li jkunu għadhom kif ġew dijanjostikati b'lewkimja majelojd kronika (*chronic myeloid leukaemia (CML)*) li huma pożittivi (Ph+) għall-kromosoma ta' Filadelfja (bcr-abl) u li ma jkunux jistgħu jirċievu trapjant tal-mudullun bħala l-kura preferita.
- pazjenti pedjatriċi b'Ph+ CML fil-fażi kronika wara li tkun falliet it-terapija ta' alfa-interferon jew inkella meta l-marda tkun daħlet f'fażi aċċelerata ħafna jew jekk ikun hemm *blast crisis*.
- pazjenti adulti b'Ph+ CML li jkunu fi *blast crisis*.
- pazjenti adulti u pedjatriċi li jkunu għadhom kif ġew dijanjostikati pożittivi għal-lewkimja limfoblastika akuta b'kromosoma ta' Filadelfja (Ph+ ALL), integrata mal-kemoterapija.
- monoterapija għal Ph+ ALL f'pazjenti adulti li rkadew jew f'fażi rifrattorja.
- pazjenti adulti b'mard majeloplasiplatu/majeloproliferattiv (*myelodysplastic/myeloproliferative diseases (MDS/MPD)*) assoċjat ma' bidla fl-arranġament tal-gene tar-riċettur tal-fattur ta' tkabbir derivat minn plejtlets (*platelet-derived growth factor receptor (PDGFR)*).
- pazjenti adulti li jkollhom sindrome ipereziñofilika avanzata (*hypereosinophilic syndrome (HES)*) u/jew lewkimja kronika eziñofolika (*chronic eosinophilic leukaemia (CEL)*) b'bidla fl-arranġament ta' FIP1L1-PDGFR α .

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

Imatinib Actavis huwa indikat għall-

- kura ta' pazjenti adulti b' dermatofibrosarkoma protuberans (*dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP)*) li ma tkunx tista' titneħha b' operazzjoni u pazjenti adulti b' DFSP li tkun rikurrenti u/jew tkun metastatika illi ma jkunux jistgħu jiġu operati.

F' pazjenti adulti u pedjatriċi, l-effikaċja ta' imatinib titkejjel skond ir-rati globali ta' rispons ematoloġiku u ċitogenetiku u sopravivenza mingħajr progressjoni ta' CML, skond ir-rati ta' rispons ematoloġiku u ċitogenetiku f' Ph+ ALL, MDS/MPD, fuq rati ta' rispons ematoloġiku f' HES/CEL u rispons oġġettiv f' pazjenti adulti b' DFSP li ma tkunx tista' titneħha b' operazzjoni u/jew li tkun metastatika. L'esperjenza bl-użu ta' Imatinib Actavis f' dawk il-pazjenti b' MDS/MPD assoċjat ma bidla fl-arranġament tal-gene ta' PDGFR hija ferm limitata (ara sezzjoni 5.1). Ma jeżistu ebda 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' malinni ematoloġiċi u sarkomi malinni, kif huwa xieraq.

Požoloġija

Požoloġija f' pazjenti adulti b' CML

Id-doża ta' imatinib rakkomandata hija ta' 600 mg/jum f' pazjenti adulti f' *blast crisis*. Jitqies li jkun hemm *blast crisis* meta l-għadd ta' blasts fid-demem 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-doži minn 600 mg għall-massimu ta' 800 mg (li jingħataw f' doži ta' 400 mg, darbtejn kuljum) f' pazjenti li jkollhom *blast crisis* għandha mnejn tiġi kkunsidrata fl-assenza ta' effetti avversi severi minhabba fil-medicina u fl-assenza ta' newtropsinja jew tromboċitopenja severi li ma jkunux relatati ma' lewkimja, f' dawn iċ-ċirkustanzi: meta jkun hemm avvanz tal-marda (ikun f' liema żmien ikun); meta ma jkunx hemm rispons ematoloġiku sodisfaċenti wara mill-inqas 3 xhur ta' kura; meta ma jkunx hemm rispons 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' doži oghla.

Požoloġija għal-CML f' pazjenti pedjatriċi

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 fi tfal li jkollhom CML f' fażi kronika u CML fil-fażi l-avvanzata (sabiex ma tinqabiżx id-doża totali ta' 800 mg). Il-kura tista' tingħata b' doża darba kuljum jew inkella id-doża ta' kuljum tista' tinqasam f' darbtejn – waħda filgħodu u waħda filgħaxija. Ir-rakkomandazzjoni tad-doża b'ha lissa hija bażata fuq numru żgħir ta' pazjenti pedjatriċi (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2). M'hemmx esperjenza bil-kura ta' tfal taħt is-sentejn.

Żidiet fid-doži minn $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ 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 newtropsinja 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 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' doži oghla.

Požoloġija għall-Ph+ ALL f'pazjenti adulti

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

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

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

Požoloġija għall-Ph+ ALL fi tfal

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

Požoloġija għal MDS/MPD

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

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

Požoloġija għal HES/CEL

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

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

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

Požoloġija għal DFSP

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

Tibdil tad-doża minħabba effetti avversi

Effetti avversi mhux ematoloġiċi

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

Jekk ikun hemm żieda fil-livelli ta' bilirubin għal $> 3 \times$ l-ogħla 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 tat-transaminase għal $< 2.5 \times$ l-IULN. Trattament b' imatinib jista' imbagħad jitkompla b'doża ta' kuljum imnaqqsa. F' adulti id-doża għandha titnaqqas minn 400 mg għal 300 mg jew minn 600 mg għal 400 mg, jew minn 800 mg għal 600 mg, u fit-tfal minn 340 għal $260 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{jum}$.

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 newtropaenja u trombocitopenja:

HES/CEL (doża tal-bidu 100 mg)	ANC < 1.0 x 10 ⁹ /L u/jew plejtlets < 50 x 10 ⁹ /L	<ol style="list-style-type: none"> 1. Waqqaf imatinib sakemm l-ANC ≥ 1.5 x 10⁹/L u plejtlets ≥ 75 x 10⁹/L. 2. Erġa ibda l-kura b'imatinib bid-doża ta' qabel (i.e. qabel ir-reazzjoni avversa severa).
MSD/MPD (doża tal-bidu 400 mg) HES/CEL (f' doża ta' 400 mg)	ANC < 1.0 x 10 ⁹ /L u/jew plejtlets < 50 x 10 ⁹ /L	<ol style="list-style-type: none"> 1. Waqqaf imatinib sakemm ANC ≥ 1.5 x 10⁹/L u plejtlets ≥ 75 x 10⁹/L. 2. Erġa ibda l-kura b'imatinib bid-doża ta' qabel (i.e. qabel ir-reazzjoni avversa severa). 3. Fil-każ ta' rikorrenza ta' ANC < 1.0 x 10⁹/L u/jew il-plejtlets < 50 x 10⁹/L, erġa irrepeti Nru. 1 u erġa ibda imatinib b' doża mnaqqsa ta' 300 mg.
CML fil-faži kronika pedjatrika (doża tal-bidu 340 mg/m ²)	ANC < 1.0 x 10 ⁹ /L u/ jew plejtlets < 50 x 10 ⁹ /L	<ol style="list-style-type: none"> 1. Waqqaf imatinib sakemm l-ANC ≥ 1.5 x 10⁹/L u l-plejtlets ≥ 75 x 10⁹/L. 2. Erġa ibda l-kura b'imatinib bid-doża ta' qabel (i.e. qabel ir-reazzjoni avversa severa). 3. Fil-każ li l-ANC jerga' < 1.0 x 10⁹/L u/jew il-plejtlets < 50 x 10⁹/L, erġa irrepeti Nru. 1 u erġa ibda imatinib b' doża mnaqqsa ta' 260 mg/m².
CML fil-blast crisis u Ph+ ALL (doża tal-bidu 600 mg)	^a ANC < 0.5 x 10 ⁹ /L u/jew plejtelets < 10 x 10 ⁹ /L	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ara jekk iċ-ċitopenja hiex relatata mal-lewkimja (aspirat mill-mudullun jew bijospija). 2. Jekk iċ-ċitopenja ma tkunx relatata mal-lewkimja, naqqas id-doża ta' imatinib għal 400 mg. 3. Jekk iċ-ċitopenja tippersisti għal ġimghatejn, erġa naqqas għal 300 mg. 4. Jekk iċ-ċitopenja tippersisti għal 4 ġimghat u għada mhix relatata mal-lewkimja, waqqaf imatinib sakemm ANC ≥ 1 x 10⁹/L u l-plejtlets ≥ 20 x 10⁹/L, imbagħad erġa ibda l-kura b'300 mg.
CML fil-faži aċċelerata pedjatrika u blast crisis (doża tal-bidu 340 mg/m ²)	^a ANC < 0.5 x 10 ⁹ /L u/jew plejtelets < 10 x 10 ⁹ /L	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ara jekk iċ-ċitopenja hiex relatata mal-lewkimja (aspirat mill-mudullun jew bijospija). 2. Jekk iċ-ċitopenja ma tkunx relatata mal-lewkimja, naqqas id-doża ta' imatinib għal 260 mg/m². 3. Jekk iċ-ċitopenja tippersisti għal ġimghatejn, erġa naqqas għal 200 mg/m². 4. Jekk iċ-ċitopenja tippersisti għal 4 ġimghat u għada mhix relatata mal-lewkimja, waqqaf imatinib sakemm ANC ≥ 1 x 10⁹/L u l-plejtlets ≥ 20 x 10⁹/L, imbagħad erġa ibda l-kura b'200 mg/m².
DFSP (f' doża 800 mg)	ANC < 1.0 x 10 ⁹ /L	<ol style="list-style-type: none"> 1. Waqqaf imatinib sakemm l-ANC

	u/jew plejtelets < 50 x 10 ⁹ /L	<p>≥ 1.5 x 10⁹/L u l-plejtlets ≥ 75 x 10⁹/L.</p> <p>2. Erga ibda l-kura b' imatinib bid-doża ta' 600 mg.</p> <p>3. Fil-każ ta' rikorrenza ANC jerga' < 1.0 x 10⁹/L u/jew il-plejtlets < 50 x 10⁹/L, erga irrepeti Nru. 1 u erga ibda imatinib b' doża mnaqqsa ta' 400 mg.</p>
ANC = l-ghadd assolut tan-newtrofils (<i>absolute neutrophil count</i>) ^a li sseħħ wara mill-anqas xahar mill-bidu tal-kura		

Popolazzjonijiet speċjali

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

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

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

Klassifika ta' fwied li ma jkunx jaħdem normali:

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

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

AST = aspartate aminotransferase

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

Anzjani: Il-farmakokinetiċi ta' imatinib ma ġewx studjati b' mod speċifiku f' nies kbar fl-età. 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 ma' l-età, f' pazjenti adulti. M'hemmx bżonn ta' rakkomandazzjonijiet speċifiċi fuq id-doża f' nies kbar fl-età.

Metodu ta' amministrazzjoni

Id-doża preskritta għandha tinghata mill-halq ma ikla u tazza ilma kbira biex jitnaqqas ir-riskju ta' irritazzjonijiet gastro-intestinali. Doži ta' 400 mg jew 600 mg għandu jinghata darba kuljum, filwaqt li doża ta' kuljum ta' 800 mg għandha tinghata bħala 400 mg darbtejn kuljum, filgħodu u filgħaxija.

Għal pazjenti (tfal) li ma jistgħux jibilgħu l-kapsuli, il-kontenut tagħhom jista' jiġi dilwit ma' tazza ilma jew meraq tat-tuffieħ. Peress li studji fl-animali jindikaw tossiċità fis-sistema riproduttiva, u ir-riskju potenzjali għall-fetu uman ma huwiex magħruf, nisa li jistgħu joħorġu tqal li jifthu il-kapsuli għandhom jingħataw parir biex joqogħdu attenti meta jimmanipulaw il-kapsuli u jevitaw kuntatt mal-għajnejn u l-gilda jew thejrid man-nifs (ara sezzjoni 4.6). L-idejn għandhom jiġu maħsula eżatt wara li jkun hemm manipulazzjoni ta' kapsuli mifuħa.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Meta imatinib jingħata fl-istess hin ma' prodotti mediċinali oħra, jista' jkun hemm potenzjal ta' nuqqas ta' qbil magħhom. Wiehed għandu joqgħod attent meta imatinib jittiehed ma' inibituri tal-protease, sustanzi kontra l-moffa azole, ċerti makrolidi (ara sezzjoni 4.5), sottostrati ta' CYP3A4 b'tieqa terapewtika dejqa (eż. cyclosporine, pimoziċ, tacrolimus, sirolimus, ergotamine, diergotamine, fentanyl, alfentanil, terfenadine, bortezumib, 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 li hu espost, u b'hekk iżid r-riskju li l-kura fil-fatt ma taħdimx. Għaldaqstant, l-użu fl-istess hin, ta' sustanzi li jinduċu bil-qawwa lis-CYP3A4, ma' imatinib, għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5).

Ipotirojdiżmu

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

Epatotossiċità

Il-metaboliżmu ta' imatinib issir l-aktar permezz tal-fwied, u 13% biss ta' l-eskrezzjoni hija minn golkliwi. 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 bied, u 13% biss ta' l-eskrezzjoni 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 zieda 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. Zieda fil-piż mhux mistennija għandha tkun investigata bir-reqqa u jekk ikun hemm bżonn għandhom jingħataw għajnuna ta' support u jittieħdu miżuri terapewtiċi. Fi provi kliniċi, kien hemm zieda ta' dawn il-każijiet f'pazjenti 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 ipereżinofilika (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 steroidi b' mod sistemiku, miżuri ta' support ċirkolatorju, u interruzzjoni ta' imatinib b' mod temporanju. Peress li effetti avversi kardijaċi kienu rappurtati b' frekwenza mhux komuni b' imatinib, stima bir-reqqa tal-benefiċċju/riskju ta' 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 wieħed minnhom ikun anormali, segwi flimkien ma' speċjalista kardjologu u l-użu profilattiku ta' steroidi sistemici (1-2 mg/kg) għal ġimgħa jew ġimgħatejn flimkien ma' imatinib għandu jkun konsidrat meta tinbeda l-terapija.

Emorraġija gastrointestinali

Fl-istudju f' pazjenti b' GIST li ma jistax jitneħħa b' operazzjoni u/jew li huwa metastatiku, emorraġija gastrointestinali u fit-tumur kienu rappurtati (ara sezzjoni 4.8). Mif-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' emorraġija f' pazjenti li jsof'u minn GIST. Peress li zieda fil-vaskularità u tendenza ta' fsada hija parti min-natura u l-proċess kliniku ta' GIST, prattici standard u proċeduri ta' monitoraġġ u mmaniġġjar 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 ektażja vaskulari tal-antrum tal-istonku (GAVE - gastric antral vascular ectasia), kawża rari ta' emorraġija gastro-intestinali (ara sezzjoni 4.8). Meta meħtieġ, jista' jiġi kkunsidrat twaqqif tal-kura bi imatinib.

Sindrome 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 tat-tirożina kinażi BCR-ABL. Xi każijiet irriżultaw f' kollass akut tal-fwied jew f' epatite fulminanti li jwasslu għal trapjant tal-fwied jew għal riżultat fatali.

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

Fototossicità

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

Mikroangjopatija trombotika

Inibituri ta' tyrosine kinase (TKIs - *tyrosine kinase inhibitors*) BCR-ABL ġew assoċjati ma' mikroangjopatija trombotika (TMA - *thrombotic microangiopathy*), inklużi rapporti ta' każijiet individwali għal Imatinib Actavis (ara sezzjoni 4.8). Jekk is-sejbiet tal-laboratorju jew kliniċi assoċjati ma' TMA isehħu f'pazjent li jkun qed jirċievi Imatinib Actavis, 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 Actavis m'għandux jinbeda mill-ġdid.

Testijiet tal-laboratorju

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

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

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

Kura fit-tul b'imatinib tista' tkun assoċjata ma' tnaqqis klinikament sinifikanti fil-funzjoni tal-kliewi. Għalhekk, il-funzjoni tal-kliewi għandha tiġi evalwata qabel il-bidu ta' terapija b'imatinib u mmonitorjata mill-qrib waqt it-terapija, b'attenzjoni partikolari għal dawk il-pazjenti li juru fatturi ta' riskju għal disfunzjoni renali. Jekk tkun osservata disfunzjoni renali, għandu jiġi preskritt 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 preadoloxxenti mogħtija imatinib. Fi studju ta' osservazzjoni fil-popolazzjoni pedjatrika b'CML, kien irrappurtat tnaqqis statistikament sinifikanti (imma ta' rilevanza mhux ċerta klinikament) fil-puntegġi ta' devjazzjoni standard tat-tul medju waqt 12 u 24 xahar ta' trattament f'żewġ sottogrupperi żgħar irrispettivament mill-istat ta' pubertà jew sess. Huwa rakkomandat li wieħed josserva mill-qrib ir-rata li biha jkunu qed jikbru t-tfal meta jingħataw trattament b'imatinib (ara sezzjoni 4.8).

Eċċipjent(i)

Sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kapsula iebsa, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

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

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

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

f'saħħithom, meta imatinib inġhata flimkien ma' doża waħda ta' ketoconazole (sustanza li tinibixxi s-CYP3A4). Għandha tintuża kawtela meta imatinib inġhata 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 jzidu r-riskju li l-kura ma taħdimx. Meta nġhata 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 nġhatax rifampicin. Riżultati simili deħru f'pazjenti b'glijomas malinni ikkurati b' imatinib waqt li kienu qed jiehdu prodotti mediċinali kontra l-epilessija li jinduċu l-enzimi (EIAEDs) bħal carbamazepine, oxcarbazepine u phenytoin. L-AUC fil-plażma għal imatinib naqset b'73% meta mqabbla ma pazjenti li ma kienux qed jiehdu EIAED's. L-użu fl-istess ħin ta' rifampicin, jew xi sustanzi oħrajn li b'saħħa jstimolaw is-CYP3A4, ma imatinib għandu jiġi evitat.

Sustanzi attivi li jistgħu jkollhom il-konċentrazzjoni tagħhom fil-plażma mibdula minhabba f' imatinib
Imatinib iżid is- C_{max} intermedju u l-AUC ta' simvastatin (sustanza li fuqa jaħdem is-CYP3A4) b' 2- u bi 3.5-il darba, rispettivament, u dan jindika li imatinib jinibixxi is-CYP3A4. Għalhekk, huwa rakkomandat li tintuża kawtela meta imatinib inġhata flimkien ma' sustanzi li fuqhom jaġixxi is-CYP3A4 u li għandhom medda terapewtika li hi żgħira (eż., cyclosporine, pimozide, tacrolimus, sirolimus, ergotamine, diergotamine, fentanyl, alfentanil, terfenadine, bortezomib, docetaxel u quinidine). Imatinib jista' jżid il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' mediċini oħrajn 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. emorraġija), pazjenti li jkollhom bżonn ta' mediċini li jaħdmu kontra s-sistema tal-koagulazzjoni għandhom jirċievu heparin jew fil-forma standard jew bħala heparin li jkollha piż molekulari baxx, minflok derivattivi ta' coumarin bħal warfarin.

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

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

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

F'pazjenti li jkunu tneħħewlhom it-tirojdi li jkunu qed jirċievu levothyroxine, l-esponiment fil-plażma għal levothyroxine jista' jizdied meta imatinib inġhata 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 ta' l-użu ta' imatinib ma' kemoterapija (ara sezzjoni 5.1), iżda interazzjonijiet bejn mediċini ta' imatinib ma' reġimens kimoterapewtiċi għadhom ma gewx iċċarati. L-effetti avversi ta' imatinib, i.e. tossiċità fil-fwied, majelosuppressjoni jew oħrajn, jistgħu jiżdiedu u kien rappurtat li l-użu fl-istess ħin ma' L-asparaginase jista' jkun assoċjat ma' zieda fit-

tossicità tal-fwied (ara sezzjoni 4.8). Għaldaqstant, l-użu ta' imatinib kombinat jehtieg kawtela speċjali.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal

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

Tqala

Hemm tagħrif limitat dwar l-użu ta' imatinib waqt it-tqala. Wara t-tqeghid fis-suq, kien hemm rapporti ta' aborti spontanji u anomaliji kongenitali fit-trabi minn nisa li hađu imatinib. Madanakollu, studji f'animali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3) u mhux magħruf ir-riskju potenzjali fuq il-fetu. Imatinib m'għandux jingħata waqt it-tqala hlief meta jkun hemm bżonn ta' 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'zewġ nisa li kienu qed iredgħu rrivelaw li kemm imatinib kif ukoll il-metabolit attiv tiegħu jistgħu jigu ddistribwiti fil-ħalib tas-sider. Il-proporzjon fil-ħalib u l-plażma studjat f'pazjenta waħda kien iddeterminat li kien 0.5 għal imatinib u 0.9 għall-metabolit, li jissuġġerixxi distribuzzjoni oġhla tal-metabolit fil-ħalib. Meta tikkunsidra l-konċentrazzjoni ikkombinata ta' imatinib u tal-metabolit u l-akbar ammonti ta' ħalib li t-trabi jieħdu kuljum, l-esponiment totali jkun mistenni li jkun baxx (~10% ta' doża terapewtika). Madankollu, minhabba 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-ttrattament b'Imatinib Actavis.

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

Fi provi kliniċi b'CML, it-twaqqif tal-mediċina minhabba reazzjonijiet avversi tal-mediċina kienu osservati f'2.4% tal-pazjenti li jkunu għadhom kif ġew dijanjostikati, 4% tal-pazjenti fil-fażi kronika avanzata wara li falliet terapija b'interferon, 4% tal-pazjenti fil-fażi aċċelerata wara li falliet terapija b'interferon u 5% tal-pazjenti bi blast crisis wara li falliet it-terapija b'interferon. F'GIST, il-mediċina tal-istudju kellha titwaqqaf minhabba reazzjonijiet avversi tal-mediċina f'4% tal-pazjenti.

L-effetti avversi kienu simili fl-indikazzjonijiet kollha, bl-eċċezzjoni ta' tnejn. Kien hemm aktar majelosuppressjoni f'pazjenti b'CML milli f'GIST, probabbli minhabba l-marda nnifisha. Fl-istudju f'pazjenti b' GIST li ma jistax jitneħħa b'operazzjoni u/jew li huwa metastatiku 7 (5%) tal-pazjenti hassew CTC grad 3/4 fsada GI (3 pazjenti), fsada fit-tumur (3 pazjenti) jew it-tnejn (pazjent 1). Il-post

fejn kienu it-tumuri GI jista' jkun il-kawża tal-fsada (ara sezzjoni 4.4). GI u fsada tat-tumur jistgħu jkunu serji u kulltant jwasslu għall-mewt. Fiz-żewġ każijiet, l-aktar effett avvers relatat mal-medicina li kien rappurtat ($\geq 10\%$) kienu tqallih ħafif, rimettar, diarrea, uġigh addominali, għejja, majalgja, bughawwieġ u raxx. Edimi suprficjali kienu sejbiet komuni fl-istudji kollha u kienu deskritti l-aktar mad-dawra ta' l-għajnejn jew fir-riglejn. Madankollu, dawn l-edemi rarament kienu severi u jistgħu jkunu manigġjati 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 zieda fil-livelli ta' transaminases u bilirubin fid-dem. Meta wiehed iqis id-databaži limitata dwar is-sigurtà, l-episodji avversi rappurtati sa issa fit-tfal huma konsistenti mal-profil magħruf tas-sigurtà f'pazjenti adulti b'Ph+ ALL. Id-databaži dwar is-sigurtà għal tfal b'Ph+ALL hija limitata ħafna minkejja li ma kinux identifikati problemi godda dwar is-sigurtà.

Reazzjonijiet avversi varji bħall effużjoni fil-plewra, axxite, edima pulmonari u zieda mghagġla tal-piż b'edima superficjali jew mingħajra tista' tkun deskritta b'mod kollettiv bħala "retenzjoni ta' fluwidi". Dawn ir-reazzjonijiet normalment jistgħu jiġu manigġjati billi jitwaqqaf imatinib b'mod temporanju u 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 kienu hemm sejbiet ta' sigurtà speċjali fi provi kliniċi pedjatriċi.

Reazzjonijiet avversi

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

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

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

Tabella 1 Sommarju f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
<i>Mhux Komuni</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nasofaringite, pulmonite ¹ , sinużite, ċellulite, infezzjoni tan-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju, influwenza, infezzjoni tal-passaġġ tal-awrina, gastro-enteretite, sepsi
<i>Rari</i>	Infezzjoni tal-fungu
<i>Mhux magħruf</i>	Riattivazzjoni tal-epatite B*
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	
<i>Rari</i>	Sindrome tad-dizintegrazzjoni tat-tumur
<i>Mhux magħruf</i>	Emorraġija mit-tumur/nekrozi tat-tumur*
Disturbi fis-sistema immuni	
<i>Mhux magħruf</i>	Xokk anafilattiku*
Disturbi tad-dem u tas-sistema limfatika	
<i>Komuni ħafna</i>	Newtopenja, tromboċitopenja, anemija
<i>Komuni</i>	Panċitopenja, newtopenija bid-deni
<i>Mhux komuni</i>	Tromboċitemija, limfopenja, dipressjoni tal-mudullun, eżinofolja, limfadenopatija
<i>Rari</i>	Anemija emolitika, mikroangjopatija trombotika
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	
<i>Komuni</i>	Anoressija
<i>Mhux komuni</i>	Ipokalimija, zieda fl-aptit, ipofosfatemija, nuqqas ta' aptit, deidrazzjoni,

	gotta, iperuricemija, iperkalcimija, iperglicimija, iponatrimija
<i>Rari</i>	Iperkalimija, ipomagneżimja
Disturbi psikjatriċi	
<i>Komuni</i>	Nuqqas ta' rqa
<i>Mhux komuni</i>	Dipressjoni, tnaqqis fil-libido, ansjetà
<i>Rari</i>	Stat konfużjonali
Disturbi fis-sistema nervuża	
<i>Komuni hafna</i>	Ugigh ta' ras ²
<i>Komuni</i>	Sturdament, paresteżija, tibdil tat-togħma, ipoesteżija
<i>Mhux komuni</i>	Emigranja, ngħas, sinkope, newropatija periferali, tixkil fil-memorja, xjatika, sindrome tas-sieq irrekwieta, tregħid, emorraġija ċerebrali
<i>Rari</i>	Żieda fil-pessjoni ta' ġol kranju, konvulżjonijiet, nevrute ottika
<i>Mhux magħruf</i>	Edima ċerebrali*
Disturbi fl-ghajnejn	
<i>Komuni</i>	Edema ta' habbet il-ghajn, zieda fid-dmugh, emorraġija tal-konguntiva, konguntivite, ghajn tinħass xotta, vista mċajpra
<i>Mhux komuni</i>	Irritazzjoni ta' l-ghajnejn, ugigh fl-ghajnejn, edema orbitali, emorraġija fl-isklera, emorraġija fir-retina, blefarite, edema makulari
<i>Rari</i>	Katarretti, glawkoma, papilledema
<i>Mhux magħruf</i>	Emorraġija fil-vitriju*
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
<i>Mhux komuni</i>	Vertigo, tisfir fil-widnejn, telf tas-smigh
Disturbi fil-qalb	
<i>Mhux komuni</i>	Palpitazzjonijiet, takikardja, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb ³ , edema fil-pulmun
<i>Rari</i>	Arritmija, fibrillazzjoni atrjali, attakk tal-qalb, infart mijokardjaku, angina pectoris, effużjoni perikardjali
<i>Mhux magħruf</i>	Perikardite*, tamponade kardjaku*
Disturbi vaskulari⁴	
<i>Komuni</i>	Fwawar, emorraġija
<i>Mhux komuni</i>	Pressjoni għolja, ematoma, ematoma subdurali, kesha periferali, pressjoni baxxa, fenomenu ta' Raynaud
<i>Mhux magħruf</i>	Trombozi/emboliżmu*
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
<i>Komuni</i>	Qtugh ta' nifs, epistassi, sogħla
<i>Mhux komuni</i>	Effużjoni fil-plewra ⁵ , ugigh fil-faringi u fil-laringi, faringite
<i>Rari</i>	Ugigh fil-plewra, fibrozi fil-pulmun, pressjoni għolja fil-pulmun, emorraġija fil-pulmun
<i>Mhux magħruf</i>	Insuffiċjenza respiratorja akuta ¹¹ *, marda tal-interstizzju tal-pulmun*
Disturbi gastro-intestinali	
<i>Komuni hafna</i>	Dardir, dijarea, rimettar, dispepsja, ugigh fl-addome ⁶
<i>Komuni</i>	Gass fl-istonku, nefha fl-addome, ittella' mill-istonku, stitikezza, ħalq xott, gastrite
<i>Mhux komuni</i>	Stomatite, ulċeri fil-ħalq, emorraġija gastro-intestinali ⁷ , tifwieq, melena, esofaġite, axxite, ulċera fl-istonku, rimettar tad-demem, kejlite, disfagja, pankreatite
<i>Rari</i>	Kolite, iljus, marda ta' l-infjammazzjoni ta' l-imsaren
<i>Mhux magħruf</i>	Ileus/imblukkar tal-imsaren*, titqib gastro-intestinali*, divertikulite*, ektażja vaskulari tal-antrum tal-istonku (GAVE)*
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
<i>Komuni</i>	Żieda fl-enzimi epatiċi
<i>Mhux komuni</i>	Iperbilirubinemija, epatite, suffejra
<i>Rari</i>	Insuffiċjenza epatika ⁸ , nekrozi epatika
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	

<i>Komuni hafna</i>	Edema mad-dawra ta' l-ghajnejn, dermatite/ekżema/raxx
<i>Komuni</i>	Ħakk, edema fil-wiċċ, ġilda xotta, ħmura, alopeċja, tghereq hafna matul il-lejl, reazzjoni ta' fotosensittività
<i>Mhux komuni</i>	Raxx bil-ponot, kontużjoni, żieda fl-gharaq, urtikarja, ekkimożi, tidbengel malajr, ipotrikożi, ipopigmentazzjoni tal-ġilda, dermatite esfoljattiva, onikoklażi, follikulite, tikkek ħomor fil-ġilda, psorajizi, purpura, iperpigmentazzjoni tal-ġilda, joħorġu l-imsiemer
<i>Rari</i>	Dermatożi newtrofilika bid-deni akuta (sindrome ta' Sweet), telf ta' kulur fid-dwiefer, edima anġionewrotika, raxx bl-inafaret, eritema multiforme, vaskulite lewkoklastika, sindrome ta' Stevens-Johnson, pustulożi ekżantematuża mifruxa akuta (AGEP)
<i>Mhux magħruf</i>	Sindrome ta' eritrodisasteżija palmoplantari*, keratożi lichenoid*, lichen planus*, nekrolisi tossika tal-epidermide*, raxx ikkawżat mill-mediċina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS - drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)*, psewdoporfirja*
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
<i>Komuni hafna</i>	Spażmi fil-muskoli u bughawwieġ, uġiġh muskoluskelettrali inklużi mijalgja ⁹ , artralġja, u uġiġh fl-ghadam ¹⁰
<i>Komuni</i>	Nefha fil-ġogi
<i>Mhux komuni</i>	Ebusija fil-ġogi u l-muskoli
<i>Rari</i>	Dghjufija muskolari, artrite, rabdomijolizi/mijopatija
<i>Mhux magħruf</i>	Nekrosi mhux vaskulari/nekrosi tal-ġenbejn*, ittardjar fit-tkabbir tat-tfal*
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja	
<i>Mhux komuni</i>	Uġiġh renali, demm fl-awrina, insuffiċjenza renali akuta, żieda fil-frekwenza ta' l-awrina
<i>Mhux magħruf</i>	Insuffiċjenza kronika tal-kliwi
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
<i>Mhux komuni</i>	Ginekomastja, funzjoni ħażina ta' l-erezzjoni, menorraġja, mestrwazzjoni irregolari, funzjoni sesswali ħażina, uġiġh fir-ras tal-beżżula, tkabbir tas-sider, edema fl-iskrotu
<i>Rari</i>	corpus luteum emorraġiku/ċesta ta' l-ovarji emorraġika
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' unnejn jinghata	
<i>Komuni hafna</i>	Ritenzjoni ta' fluwidi u edema, għeja
<i>Komuni</i>	Dghjufija, deni, anasarca, dehxieta, tregħid
<i>Mhux komuni</i>	Uġiġh fis-sider, thossok ma tiflahx
Investigazzjonijiet	
<i>Komuni hafna</i>	Żieda fil-piż
<i>Komuni</i>	Tnaqqis fil-piż
<i>Mhux komuni</i>	Kreatinina fid-demm tiżdied, creatine phosphokinase fid-demm jiżdied, lactate dehydrogenase jiżdied, alkaline phosphatase fid-demm jiżdied
<i>Rari</i>	Amylase fid-demm jiżdied

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

- 1 Pulmonite kienet irrappurtata b'mod l-aktar komuni f'pazjenti b'CML trasformat u f'pazjenti b'GIST.
- 2 Uġiġh ta' ras kien l-aktar komuni f'pazjenti b'GIST.
- 3 Fuq bażi ta' sena-pazjent, każijiet kardijaċi inkluża insuffiċjenza tal-qalb kongestiva dehru b'mod aktar komuni f'pazjenti b'CML trasformat milli f'pazjenti b'CML kroniku.
- 4 Fwawar kienu l-aktar komuni f'pazjenti b'GIST u fsada (ematoma, emorraġija) kienet l-aktar

- komuni f' pazjenti b' GIST u b' CML trasformat (CML-AP u CML-BC).
- 5 Effużjoni fil-plewra kienet irrappurtata b' mod aktar komuni f' pazjenti b' GIST u f' pazjenti b' CML trasformat (CML-AP u CML-BC) milli f' pazjenti b' CML kroniku.
 - 6+7 Uġiġh fl-addome u emorraġija gastro-intestinali deheru b' mod l-aktar komuni f' pazjenti b' GIST.
 - 8 Xi każijiet fatali ta' insuffiċjenza epatika u ta' nekrozi epatika kienu rrapportati.
 - 9 Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq ġie osservat uġiġh muskoluskeletrali matul it-trattament b' imatinib jew wara li jitwaqqaf għal kollox.
 - 10 Uġiġh muskoluskeletrali u każijiet relatati deheru b' mod aktar komuni f' pazjenti b' CML trasformat u f' pazjenti b' GIST.
 - 11 Każijiet fatali kienu rrapportati f' pazjenti b' marda avanzata, infezzjonijiet severi, newtropsenja severa u kondizzjonijiet serji oħra fl-istess waqt.

Anormalitajiet fit-testijiet tal-laboratorju

Ematoloġija

Fil-każ ta' CML, ċitopenji, l-aktar newtropsenja u tromboċitopenja, dejjem kienu sejbiet konsistenti, f' kull studju li sar, u kien hemm anke indikazzjonijiet li l-frekwenza tagħhom kienet tiżda meta kienu jintużaw dozi kbar ta' ≥ 750 mg (fl-istudju ta' fażi I). Madankollu, il-frekwenzi ta' ċitopenji deheru biċ-ċar li kienu jiddependu wkoll fuq l-istadju tal-marda, tant li l-frekwenzi ta' newtropsenja tat-3 jew ir-4 grad (ANC $< 1.0 \times 10^9/L$) u tromboċitopenji (għadd tal-plejtlets $< 50 \times 10^9/L$) kienu bejn 4-6 darbiet oġhla fil-*blast crisis* jew fil-fażi l-imgħaġġla (59-64% u 44-63% fil-każijiet ta' newtropsenja u tromboċitopenja, rispettivament) meta mqabbla mal-frekwenzi li wieħed kien isib fil-każijiet ta' pazjenti li tkun għada kif ġiet dijanjostikata CML fil-fażi l-kronika (16.7% newtropsenja u 8.9% tromboċitopenja). F' CML, fil-fażi l-kronika, li kienet għada kif ġiet dijanjostikata, kien hemm newtropsenja 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' newtropsenja u tromboċitopenja damu medja ta' bejn 2-3 ġimgħat u minn 3 sa 4 ġimgħat, rispettivament. Dawn l-effetti s-soltu jitilqu jew bi tnaqqis fid-doża, jew inkella billi l-kura b' imatinib tiegħat 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 newtropsenji, tromboċitopenji u anemija. Dawn normalment isehħu fl-ewwel għadd ta' xhur tat-terapija.

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

Biokimika

Żieda qawwija fil-livelli tat-transaminases ($< 5\%$) jew tal-bilirubin ($< 1\%$) kienet evidenti f' pazjenti b' CML u s-soltu kienet kontrollata bi tnaqqis fid-doża jew inkella billi kien imwaqqaf għal ftit żmien it-trattament (it-tul medjan ta' dawn l-episodji kien ta' bejn wieħed u ieħor, ġimgħa). 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 dozi għoljin ta' paracetamol.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Riattivazzjoni tal-epatite B

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu 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 dwar il-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 oghla mid-doża terapewtika rrakkomandata hija limitata. Każi iżolati ta' doża eċċessiva b' imatinib kienu rappurtati b' mod spontanju u fil-letteratura. F'każ ta' doża eċċessiva l-pazjent għandu jiġi osservat u kura sintomatika xierqa għandha tingħata. 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 sa 1600 mg (tul ta' żmien ivarja minn jum 1 sa 10 ijiem): Nawsja, rimettar, dijarea, raxx, eritema, edima, nefha, għejja, spażmi fil-muskoli, trombocitopenija, pancitopenija, ugiġh fl-addome, ugiġh ta' ras, nuqqas t'aptit.

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

6400 mg (doża waħda): Każ wiehed irrappurtat fil-letteratura ta' pazjent wiehed li sofru minn nawsjja, rimettar, ugiġh fl-addome, deni, nefha fil-wiċċ, għadd imnaqqas ta' newtrofils, żieda fit-transaminases.

8 sa 10 g (doża waħda): Rimettar u ugiġh gastrointestinali kienu rappurtati.

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Imatinib hu inibitur molekulari żgħir ta' protein-tyrosine kinase b'potenzjal li jinibixxi l-attività ta' Bcr-Abl tyrosine kinase (TK), kif ukoll ta' riċetturi oħrajn ta' TKs: Kit, ir-riċettur tal-*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 apoptozi f'linji ta' ċelluli li jkunu pożittivi għal Bcr-Abl kif ukoll f'ċelluli lewkimiċi friski li jinstabu f'pazjenti li jkollhom CML li tkun pożittiva għall-kromosoma ta' Filadelfja u f'pazjenti b' *acute lymphoblastic leukaemia* (ALL).

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

Imatinib jinpedixxi wkoll lir-riċettur tyrosine kinases għall-fattur ta' tkabbir derivat mill-plejtlets (PDGF), PDGF-R, u jinpedixxi effetti fil-livell ċellulari li jkunu medjati minn PDGF. 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. Ma hemmx provi b'kontroll li juru xi benefiċċju mill-aspett kliniku, bħal xi titjib fis-sintomi li għandhom x'jaqsmu mal-marda jew xi zieda fis-sopravivenza.

Sar studju kbir fuq livell internazzjonali, tat-tip *open-label* u mingħajr il-kontroll fil-fażi II, fuq pazjenti li kellhom CML li kienet pożittiva għall-kromosoma ta' Filadelfja (Ph+), fil-fażi tal-*blast crisis* tal-marda. Minbarra hekk, tfal kienu kurati f'zewġ studji ta' fażi I (f' pazjenti b' CML jew lewkimja akuta Ph+) u wiehed ta' Fażi II.

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

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

Il-varjant ewlieni ta' l-effikaċja kien ir-rata ta' rispons ematoloġiku, li gie rapportat bħala, jew rispons ematoloġiku komplet, jew l-ebda evidenza ta' lewkimja (i.e. tneħhija tal-blasts mill-mudullun u d-demm, iżda mingħajr l-irkupru shih tad-demm periferali bħal f' risposti kompluti), jew ir-ritorn għal CML fil-fażi kronika. F'dan l-istudju, 31% tal-pazjenti kellhom reazzjoni ematoloġika (36% f' pazjenti mhux ikkurati minn qabel u 22% f' pazjenti li kienu kurati minn qabel) (Tabella 2). Ir-rata tar-rispons kienet ukoll oghla fil-pazjenti li ħadu doża ta' 600 mg (33%) meta mqabbla mal-pazjenti li kienu ħadu doża ta' 400 mg (16%, $p=0.0220$). L-istima kurrenti tas-sopravivenza medjana f'dawk li ma 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 2 Rispons f'adult bl-istudju CML

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

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

CHR: Studju 0110 [WBC < 10 x 10⁹/L, plejtlets < 450 x 10⁹/L, majeloċita+metamajeloċita < 5% fid-dem, l-ebda blasts u promajeloċiti fid-dem, bażofils < 20%, l-ebda involviment 'l barra mill-mudullun] u fi studji 0102 u 0109 [ANC ≥ 1.5 x 10⁹/L, plejtlets ≥ 100 x 10⁹/L, l-ebda blasts fid-dem, blasts fil-mudullun < 5% u l-ebda mard barra l-mudullun]

NEL L-istess kriterji bħal ta' CHR imma ANC ≥ 1 x 10⁹/l u plejtlets ≥ 20 x 10⁹/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 hliet għall-involviment tal-milsa u tal-fwied (għal 0102 u 0109 biss).

BM = Mudullun, PB = demm fil-periferiji

² Kriterji għar-risponsijiet ċitogenetiċi:

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

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

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

Total ta' 51 pazjent pedjatriku li kienu għadhom kif ġew dijanjostikati b'CML fil-faži kronika u li ma kienux għadhom irċevew kura kienu reklutati fi prova open-label, f'hafna ċentri, b'fergħa waħda tal-faži 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 mghaġġel f'pazjenti pedjatriċi 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'hin medjan għar-rispons bażat fuq l-istima Kaplan-Meier ta' 5.6 xhur.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'imatinib f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kromosoma Philadelphia (bcr-abl translocation)-lewkimja majelojd kronika 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 li għandhom minn 55 sena 'l fuq, imatinib użat waħdu wassal għal rispons ematoloġiku komplet b'rata oghla mill-kimoterapija (96.3% vs 50%; p=0.001). Meta terapija ta' sokkors b'imatinib ingħatat f'pazjenti li ma urewx 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 ġimghatejn ta' terapija (p=0.02). Il-pazjenti kollha rċevew imatinib u terapija konsolidata (ara Tabella 3) wara induzzjoni u l-livelli ta' bcr-abl transcripts kienu identiċi fiż-żewġ ifriegħi mat-8 ġimgha. Kif mistenni, fuq il-baži ta' kif ġie iddiżenjat dan l-istudju, ma kienux osservati differenzi fit-tul taż-żmien ta' remissjoni, sopravivenza hielsa mill-marda jew sopravivenza totali, għalkemm pazjenti li kellhom rispons molekulari komplet u li baqgħu b'residwu minimu tal-marda kellhom konsegwenzi ahjar fir-rigward taż-żmien ta' remissjoni (p=0.01) kif ukoll is-sopravivenza hielsa mill-marda (p=0.02).

Ir-riżultati osservati f'popolazzjoni ta' 211-il pazjent li għadhom kif ġew iddijanjostikati b'Ph+ ALL f'erba' studji kliniċi mux ikontrollati (AAU02, ADE04, AJP01 u AUS01) huma konsistenti mar-

riżultati deskritti hawn fuq. Imatinib flimkien ma' induzzjoni b'kemoterapija (ara Tabella 3) irriżulta f'rata ta' rispons ematologiku komplet ta' 93% (147 minn 158 pazjent li setghu jkunu evalwati) u f'rata ta' rispons citoġenetika maġġuri ta' 90% (19 minn 21 pazjent li setghu jkunu evalwati). Ir-rata kompleta ta' rispons molekulari kienet ta' 48% (49 minn 102 pazjent li setghu jkunu evalwati). Sopravivenza ħielsa mill-marda (*Disease-free survival (DFS)*) u sopravivenza totali (*overall survival (OS)*) qabżu sena b'mod fiss u kienu superjuri għall-kontroll storiku ($DFS\ p<0.001$; $OS\ p<0.0001$) f'żewġ studji (AJP01 u AUS01).

Tabella 3 Regimen ta' kimoterapija uzata flimkien ma' imatinib

Studju ADE10	
Qabel il-faži	DEX 10 mg/m ² orali, jum 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., jum 3, 4, 5; MTX 12 mg għal ġot-teka, jum 1
Induzzjoni tar-remissjoni	DEX 10 mg/m ² orali, jum 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., jum 7, 14; IDA 8 mg/m ² i.v. (0.5 h), jum 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² i.v. (siegħa) jum 1; Ara-C 60 mg/m ² i.v., jum 22-25, 29-32
Terapija ta' konsolidazzjoni I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 siegħa), jum 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² orali, jum 1-20
Terapija ta' konsolidazzjoni II,	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (siegħa), jum 1-5; VM26 60 mg/m ² i.v. (siegħa), jum 1-5
Studju AAU02	
Terapija ta' induzzjoni therapy (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicin 30 mg/m ² i.v., jum 1-3, 15-16; VCR 2 mg dosa totali i.v., jum 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² i.v., jum 1, 8; prednisone 60 mg/m ² orali, jum 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² orali, jum 1-28; MTX 15 mg għal ġot-teka, jum 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg għal ġot-teka, jum 1, 8, 15, 22; methylprednisolone 40 mg għal ġot-teka, jum 1, 8, 15, 22
Konsolidazzjoni (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1,000 mg/m ² /12 siegħa i.v.(3 siegħa), jum 1-4; mitoxantrone 10 mg/m ² i.v. jum 3-5; MTX 15 mg għal ġot-teka 1, jum 1; methylprednisolone 40 mg għal ġot-teka, jum 1
Studju ADE04	
Qabel il-faži	DEX 10 mg/m ² orali, jum 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., jum 3-5; MTX 15 mg għal ġot-teka, jum 1
Terapija ta' induzzjoni I	DEX 10 mg/m ² orali, jum 1-5; VCR 2 mg i.v., jum 6, 13, 20; daunorubicin 45 mg/m ² i.v., jum 6-7, 13-14
Terapija ta' induzzjoni II	CP 1 g/m ² i.v. (siegħa), jum 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (siegħa), jum 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² orali, jum 26-46
Terapija ta' konsolidazzjoni	DEX 10 mg/m ² orali, jum 1-5; vindesine 3 mg/m ² i.v., jum 1; MTX 1.5 g/m ² i.v. (24 siegħa), jum 1; etoposide 250 mg/m ² i.v. (siegħa) days 4-5; Ara- C 2x 2 g/m ² i.v. (3 siegħat, q 12-il siegħa), jum 5
Studju AJP01	
Terapija ta' induzzjoni	CP 1.2 g/m ² i.v. (3 siegħat), jum 1; daunorubicin 60 mg/m ² i.v. (siegħa), jum 1-3; vincristine 1.3 mg/m ² i.v., jum 1, 8, 15, 21; prednisolone 60 mg/m ² /jum orali

Terapija ta' konsolidazzjoni	Kors tal-kimoterapija alternanti: doża ta' kimoterapija għolja b'MTX 1 g/m ² i.v. (24 siegħa), jum 1, u Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12-il siegħa), jum 2-3, għal 4 ċikli
------------------------------	--

Manutenzjoni	VCR 1.3 g/m ² i.v., jum 1; prednisolone 60 mg/m ² orali, jum 1-5
--------------	--

Studju AUS01

Terapija ta' induzzjoni-konsolidazzjoni	Regimen iper-CVAD: CP 300 mg/m ² i.v. (3 siegħat, q 12-il siegħa), jum 1-3; vincristine 2 mg i.v., jum 4, 11; doxorubicine 50 mg/m ² i.v. (24 siegħa), jum 4; DEX 40 mg/jum on jum 1-4 u 11-14, alternat ma' MTX 1 g/m ² i.v. (24 siegħa), jum 1, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 siegħa, q 12-il siegħa), jum 2-3 (total ta' 8 korsijiet)
---	--

Manutenzjoni	VCR 2 mg i.v. kull xahar għal 13-il xahar; prednisolone 200 mg orali, 5 granet kull xahar għal 13-il xahar
--------------	--

Kull kors ta' kura jinkludi l-użu ta' steroidi sabiex jiġi evitat mard tas-CNS

Ara-C: cytosine arabinoside; CP: cyclophosphamide; DEX: dexamethasone; MTX: methotrexate; 6-MP: 6-mercaptopurine; VM26: Teniposide; VCR: vincristine; IDA: idarubicine; i.v.: għal għol vini

Pazjenti pedjatriċi: Fl-istudju I2301, total ta' 93 pazjent pedjatriku, adolexxenti u adulti żgħażaġħ (minn sena sa 22 sena) b'Ph+ ALL issieħbu fi prova ta' fażi III *open-label*, multicentrika, b'koorti sekwenzjali, mhux randomised, u nġataw trattament b'imatinib (340 mg/m²/jum) flimkien ma' kimoterapija intensiva wara terapija ta' induzzjoni. Imatinib iġġata b'mod intermittenti f'koorti ta' 1-5, b'żieda fid-dewmien u bi tnedija bikrija ta' imatinib minn koorti għal koorti; koorti 1 jingħata l-anqas intensità u koorti 5 jingħata l-ogħla intensità ta' imatinib (l-iktar dewmien fi granet b'dożaġġ ta' imatinib kuljum b'mod kontinwu matul l-ewwel korsijiet ta' trattament b'kimoterapija). Espożizzjoni kontinwa kuljum għal imatinib kmieni waqt il-process ta' trattament flimkien ma' kimoterapija lil pazjenti f'koorti 5 (n=50) teġbu s-sopravivenza hieġsa minn kull episodju (EFS) ta' 4 snin imqabbel mal-kontrolli storiċi (n=120), li nġataw kimoterapija standard mingħajr imatinib (69.6% vs 31.6%, rispettivament). L-OS stmata ta' 4 snin fost il-pazjenti f'koorti 5 kienet ta' 83.6% imqabbel ma' 44.8% fil-kontrolli storiċi. 20 minn 50 (40%) pazjent f'koorti 5 nġataw trapjant ta' celluli *stem* ematopoetiċi.

Tabella 4 Regim ta' kimoterapija użat flimkien ma' imatinib fl-istudju I2301

Blokk 1 ta' tishih (3 ġimgħat)	VP-16 (100 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 1-5 Ifosfamide (1.8 g/m ² /kuljum, IV): jiem 1-5 MESNA (360 mg/m ² /doża q3h, x 8 doži/kuljum, IV): jiem 1-5 G-CSF (5 µg/kg, SC): jiem 6-15 jew sa ANC > 1500 <i>post nadir</i> IT Methotrexate (aġġustat skont l-età): jum 1 BISS Terapija IT tripla (aġġustata skont l-età): jum 8, 15
Blokk 2 ta' tishih (3 ġimgħat)	Methotrexate (5 g/m ² fuq medda ta' 24 siegħa, IV): jum 1 Leucovorin (75 mg/m ² fis-36 siegħa, IV; 15 mg/m ² IV jew PO q6h x 6 doži)iii: Jiem 2 u 3 Terapija IT tripla (aġġustata skont l-età): jum 1 ARA-C (3 g/m ² /doża q 12 h x 4, IV): jiem 2 u 3 G-CSF (5 µg/kg, SC): jiem 4-13 jew sa ANC > 1500 <i>post nadir</i>
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 /kuljum bolus, 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 <i>post nadir</i> Terapija IT tripla (aġġustata skont l-età): jiem 1 u 15 DEX (6 mg/m ² /kuljum, PO): jiem 1-7 u 15-21

Blokk 1 ta' intensifikazzjoni (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 tripla (aġġustata skont l-età): jiem 1 u 22 VP-16 (100 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 22-26 CPM (300 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 22-26 MESNA (150 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): jiem 27-36 jew sa ANC > 1500 <i>post nadir</i> 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 /kuljum bolus, 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 <i>post nadir</i> Terapija IT tripla (aġġustata skont l-età): jiem 1 u 15 DEX (6 mg/m ² /kuljum, PO): jiem 1-7 u 15-21
Blokk 2 ta' intensifikazzjoni (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 tripla (aġġustata skont l-età): jiem 1 u 22 VP-16 (100 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 22-26 CPM (300 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 22-26 MESNA (150 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): jiem 27-36 jew sa ANC > 1500 <i>post nadir</i> 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 u 3 Terapija IT tripla (aġġustata skont l-età): jiem 1, 29 VCR (1.5 mg/m ² , IV): jiem 1, 29 DEX (6 mg/m ² /jum PO): jiem 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /jum, PO): jiem 8-28 Methotrexate (20 mg/m ² /ġimgha, PO): jiem 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m ² , IV): jiem 29-33 CPM (300 mg/m ² , IV): jiem 29-33 MESNA IV jiem 29-33 G-CSF (5 µg/kg, SC): jiem 34-43
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 (Mizmuma 6-MP matul is-6-10 ijiem ta' irradjazzjoni kranjali mibdija fl-1 ġurnata ta' Ċiklu 5. Ibda 6-MP fl-1el ġurnata wara t-tmiem tal-irradjazzjoni kranjali.) Methotrexate (20 mg/m ² /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 li jstimula l-kolonji ta' granuloċiti, VP-16 = etoposide, MTX = methotrexate, IV = minn ġol-vina, SC = minn taht il-ġilda, IT = intrathecal, PO = orali, IM = intramuskulari, ARA-C = cytarabine, CPM = cyclophosphamide, VCR = vincristine, DEX = dexamethasone, DAUN = daunorubicin, 6-MP = 6-mercaptopurine, E.Coli L-ASP = L-asparaginase, PEG-ASP = PEG

asparaginase, MESNA= 2-mercaptoethane sulfonate sodium, iii= jew sa meta l-livell ta' MTX ikun < 0.1 µM, q6h = kull 6 sghat, Gy= Gray

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

Ph+ ALL li jirkadi/rifrattorju: Meta imatinib gie użat waħdu ftinib kadi/rPh+ ALL li jirkadi/rifrattorju, irriżulta li, fil-53 mill-411 pazjent li setgħu jiġu evalwati għar-rispons, f'rata ta' rispons ematologiku ta' 30% (9% kompleti) u rata ta' rispons ċitogenetiku maġġuri ta' 23%. (Ta' nota, mill-411 pazjent, 353 kienu kurati f'programm ta' aċċess miżjud mingħajr ma kienet miġbura dejta dwar ir-rispons ewlieni). Il-hin medjan għall-progressjoni fil-popolazzjoni ġenerali 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 daww il-pazjenti ta' etajiet minn 55 sena 'l fuq.

Provi kliniċi f'MDS/MPD

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

Sar reġistru tal-osservazzjoni (studju L2401) biex tingabar id-data tas-sikurezza u l-effikaċja fit-tul f'pazjenti li jbatu minn neoplażmi majeloproliferattiv b'arranġament PDGFR- β u li kienu kkurati b'imatinib. It-23 pazjent rreġistrati f'dan ir-reġistru rċevew imatinib f'doża medja ta' 264mg kuljum (firxa: 100 għal 400 mg) għal tul medju ta' 7.2 sena (medda 0.1 sa 12.7 sena). Minhabba n-natura ta' osservazzjoni ta' dan il-reġistru, data ta' valutazzjoni ematologiċi, ċitogenetiċi u molekulari, kienu disponibbli għal 22, 9 u 17 il-pazjent mit-23 pazjent irreġistrat, rispettivament. Meta wiehed jassumi b'mod konservattiv li l-pazjenti b'dejta nieqsa kienu ma rrispondewx, CHR kien osservat f'20/23 (87%) pazjent, CCyR f'9/23 (39.1%) pazjent, u MR fi 11/23 (47.8%) pazjent, rispettivament. Meta r-rata ta' rispons huwa kkalkulat minn pazjenti li għandhom ta' l-inqas stima waħda valida, ir-rata ta' rispons għal CHR, CCyR u MR kien 20/22 (90.9%), 9/9 (100%) u 11/17 (64.7%), rispettivament.

Barra minn hekk, 24 pazjent ieħor b2 (90.9%), 9/9 (100%) u 11/17 (64.7%), rispettiva 21 pazjent kienu kurati b'imatinib 400 mg kuljum, waqt it-3 pazjenti l-oħra irċevew dozi aktar baxxi. Fi h-dax-il pazjent, tibdil fil-ġene PDGFR kien misjub, 9 minnhom kisbu CHR u 1 PHR. L-etajiet ta' dawn il-pazjenti kienu bejn 2 u 79 sena. F'pubblikazzjoni reċenti tagħrif aġġornat minn 6 minn dawn il-11 il-pazjent żvela li dawn il-pazjenti kollha baqgħu taħt kontroll ċitogenetiku (firxa ta' bejn 32-38 xahar). L-istess publikazzjoni rappurtat dejta fuq żmien twil ta' segwitu minn 12-il pazjent b'MDS/MPD b'tibdil fil-ġene PDGFR (5 pazjenti minn studju B2225). Dawn il-pazjenti irċevew imatinib għal medjan tabdil fil-ġene PDGF ta' 24 jum-60 xahar). F'6 minn dawn il-pazjenti, il-follow-up issa jaqbeż l-4 snin. H-dax il-pazjent kisbu CHR malajr, għaxra kellhom fejqan għal kollox mill-anormalitajiet ċitogenetiċi u tnaqqis jew tnehhija tat-transcripts ta' fużjoni kif imkejja mill-RT-PCR. Risponsijiet ematologiċi u ċitogenetiċi inżammu għall-medja ta' 49 xahar (medda bejn 19 u 60) u 47 xahar (medda ta' 16-59), rispettivament. Is-sopravivenza ġenerali hija ta' 65 xahar minn meta saret id-dijanjosi (medda ta' 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 ħames (5) pazjenti b'MDS/MPD b'assoċjazzjoni ma' arranġamenti mill-ġdid 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 ċitoġenetiku u/jew rispons kliniku sħiħ.

Provi Kliniċi f'HES/CEL

Prova klinika waħda *open label*, f'ħafna ċentri, ta' faži II (studju B2225) kienet imwettaqa 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-il pazjent 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'doži ta' bejn 75 mg sa 800 mg kuljum. Anormalitajiet ċitoġenetiki kienu evalwati f'117, mill-popolazzjoni totali 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 pazjent kollha li kienu positivi għal FIP1L1-PDGFR α fusion kinase kisbu CHR li nżamm sostnut għal xhur (medda ta' bejn 1+ sa 44+ xhur ċensurati fil-ħin meta ġew rappurtati). Hekk kif kien rappurtat f'publikazzjoni riċenti, 21 minn dawn is-65 pazjent kisbu wkoll remissjoni kompleta molekulari b'segwitu medju ta' 28 xahar (medda ta' 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 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-skeletrali/ tessut konnettiv/vaskulari, u organi gastro-intestinali.

M'hemm l-ebda provi kkontrollati f'pazjenti pedjatriċi b'HES/CEL. Kienu rappurtati 3 pazjenti b'HES u CEL b'assoċjazzjoni ma' riarrangamenti tal-gene PDGFR fi 3 publikazzjonijiet. L-età ta' dawn il-pazjenti kienet minn 2 sa 16-il sena u imatinib inġhata 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 ċitoġenetiku u/jew rispons molekulari sħiħ.

Studji kliniċi f'DFSP

Prova klinika waħda ta' Faži II, *open label*, f'ħafna ċentri (studju B2225) kienet imwettaqa b'12-il pazjent b'DFSP kurata b'imatinib 800 mg kuljum. L-etajiet tal-pazjenti kienu ta' bejn 23 u 75 sena; DFSP kien metastatiku, reġa ħareġ fil-post wara li kien tneħħa b'operazzjoni, u kien meqjus li aħjar ma terġax issir operazzjoni oħra ta' tneħħija, fil-ħin tad-dhul fl-istudju. L-evidenza primarja ta' l-effikaċja kienet bażata fuq rati ta' rispons ogġettivi. Mit-12-il pazjent rekrutat, 9 urew rispons, wiehed komplet u 8 parzjali. Wara, tlieta minn dawn li urew 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-publikazzjoni kienu kurati jew b'400 mg (4 każijiet) jew 800 mg (każ 1) imatinib kuljum. Ħames (5) pazjenti urew rispons, 3 komplet u 2 parzjali. Il-tul medjan tat-terapija tal-publikazzjoni 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 urew rispons għall-kura b'imatinib.

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

5.2 Propretajiet farmakokinetiku

Il-farmakokinetiċi ta' imatinib

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

Assorbiment

Il-biodisponibilità assoluta medja għall-imatinib hi ta' 98%. Il-varjabilità minn pazjent għall-ieħor tal-livelli ta' l-AUC ta' imatinib fil-plażma wara li tkun inġhatat doża mill-ħalq, kienet kbira. Meta

inghata 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' dawk ta' pazjenti sajmin. L-effett ta' operazzjonijiet gastro-intestinali li jkunu saru fl-imghoddi fuq l-assorbiment tal- prodott mediċinali ma ġewx investigati.

Distribuzzjoni

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

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

Ir-riżultati *in vitro* wrew li CYP3A4 kienet l-enzima prinċipali fil-bniedem tat-tip P450 li tikkatalizza l-biotrasformazzjoni ta' imatinib. Minn fost għadd ta' medikazzjonijiet li jistgħu jinghataw 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 inibixxew il-metaboliżmu ta' imatinib b'mod li seta' kellu xi relevanza klinika.

Ir-riżultati *in vitro* wrew li imatinib jinibixxi b'mod kompetittiv lis-sustanzi markaturi li fuqhom 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 koncentrazzjonijiet 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' mediċini li jinghataw fl-istess hin miegħu. Imatinib ma fixkilx il-biotrasformazzjoni ta' 5-fluorouracil, iżda inibixxa l-metaboliżmu ta' paclitaxel billi inibixxa b'mod kompetittiv lill-CYP2C8 ($K_i=34.7$ μ M). Dan il-valur ta' K_i huwa bill-wisq ogħla mill-livelli ta' imatinib mistennija li jkunu fil-plażma tal-pazjenti, u għaldaqstant mhux mistenni li jkun hemm interazzjoni meta jew 5-fluorouracil jew paclitaxel jinghataw flimkien ma' imatinib.

Eliminazzjoni

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

Farmakokinetiċi tal-plażma

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

Farmakokinetiċi tal-popolazzjoni

Skond analiżi tal-farmakokinetiċi tal-grupp ta' pazjenti b'CML, kien hemm effett żgħir ta' l-età fuq il-volum ta' distribuzzjoni (zieda ta' 12% f' pazjenti li għandhom > 65 sena). Dan l-effett mhux mahsub li hu klinikament sinifikanti. L-effett tal-piż tal-ġisem fuq il-clearance ta' imatinib huwa tali li f'pazjent li jiżen 50 kg il-clearance medja mistennija tkun 8.5 L/siegħa, filwaqt li f'pazjent ta' 100 kg il-clearance titla' għal 11.8 L/siegħa. Dawn l-effetti mhumiex meqjusa qawwija biżżejjed biex

jiġġustifikaw xi aġġustament tad-doża li jkun bbażat fuq il-piż tal-ġisem f'kilogrammi. Il-farmakokinetiċi ta' imatinib huma l-istess fin-nisa u fl-irġiel.

Farmakokinetiċi fil-popolazzjoni pedjatrika

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

Skont ġabra ta' analiżi farmakokinetika fost il-popolazzjoni ta' pazjenti pedjatriċi b'disturbi ematoloġiċi (CML, PH+ALL, jew disturbi ematoloġiċi oħrajn ittrattati b'imatinib), it-tneħħija ta' imatinib tiżdied skont l-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA). Wara korrezzjoni tal-effett tal-BSA, demografici oħrajn bħall-età, il-piż tal-ġisem u l-indiċi tal-massa tal-ġisem ma kellhomx effetti klinikament sinifikanti fuq l-esponiment għal imatinib. L-analiżi kkonfermat li l-esponiment għal 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 bhal dawk f'pazjenti adulti li nġhataw 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. Iz-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 dawk b'funzjoni tal-kliewi normali, peress li l-eliminazzjoni renali tirrappresenta mezz ta' eliminazzjoni minuri għal imatinib (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Għalkemm ir-riżultati ta' l-analiżi farmakokinetika wriet li hemm varjazzjoni konsiderevoli bejn is-suġġetti, il-medja ta' l-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 dożi 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 zġhar għal moderati fil-livelli tat-transaminases u kien hemm xi tnaqqis zġħir fil-livelli tal-kolesterol, tat-triglycerides, proteini totali, u ta' l-albumina fiż-żewġ speċi. Ma kienx hemm tibdil isto-patoloġiku fil-fwied tal-far. Fi klieb li kienu kurati għal ġimġhatejn kien hemm effett tossiku qawwi fuq il-fwied, b'żieda fil-livelli ta' l-enzimi tal-fwied, nekrozi taċ-ċelluli tal-fwied, nekrozi tat-tubu tal-bajl, u iperplażja tat-tubu tal-bajl.

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

Fi studju li sar fuq ix-xadini, fuq 39-il ġimġha, ma ġiex stabbilit in-NOAEL (livell fejn ma jkunux osservati effetti avversi), bl-aktar doża baxxa ta' 15 mg/kg, li tiġi bejn wieħed u ieħor terz ta' l-oġhla

doża possibbli fil-bniedem li hija 800 mg jekk wiehed jibbażaha fuq l-erja tas-superfiċje tal-gisem. Il-kura wasslet biex infezzjonijiet tal-malarja li s-soltu jkunu mrażżna f' dawn l-animali, minnflok ikomplu jhżienu.

Imatinib ma kienx meqjus li kellu effett ġenotossiku meta 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' analiżi *in vitro* għal klastoġenicità (aberrazzjoni tal-kromosomi), li saret fuq ċelluli mammiferi (l-ovarju tal-ħamster Ċinìz) 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, skond l-assayi Ames. Fl-assay fuq il-limfoma fil-ġurdien, wiehed minn dawn l-intermedjarji kien positiv ukoll.

Fi studju fuq il-fertilità, f' firien ta' sess maskili li nġhataw il-prodott mediċinali għal 70 jum qabel ma tgħammru, irriżulta li kien hemm tnaqqis fil-piż tat-testikoli u ta' l-epididimu u anke tnaqqis fil-perċentwal ta' sperma b' mobilità tajba, meta ntużat doża ta' 60 mg/kg, li hi bejn wiehed u iehor ekwivalenti għall-ogħla doża klinika possibbli ta' 800 mg/jum, jekk wiehed iqis l-erja tas-superfiċje tal-gisem. Dan ma rriżultax meta d-doži li ntużaw kienu ta' ≤ 20 mg/kg. Kien hemm ukoll xi tnaqqis żgħir sa moderat fil-produzzjoni ta' l-isperma, fil-kelb, b' doži mill-ħalq ta' ≥ 30 mg/kg. Meta firien tas-sess feminili nġhataw il-kura minn 14-il jum qabel ma tgħammru sas-6 jum tat-tqala, ma kien hemm l-ebda effett fuq it-tgħammir jew fuq in-numru ta' firien li ħarġu tqal. B' doża ta' 60 mg/kg, il-firien tas-sess feminili 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 trament 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 ha doża ta' 45 mg/kg/jum u dan ġara jew fl-14-il jum jew fil-15-il jum tat-tqala. Bl-istess doża, n-numru ta' wild li twieldu mejtin kif ukoll in-numru ta' dawk li mietu fil-jiem bejn 0-4 wara t-twelid, kienu ogħla. B' doża ta' l-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 baqgħu 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 ta' l-ogħla doża possibbli fil-bniedem, li hija 800 mg).

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

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

Fi studju dwar l-effett kanċeroġenu fil-far li dam sentejn, meta imatinib inġhata 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 il-kawża prinċipali tal-mewt jew għax kellhom jinqatlu. L-organi li ntlqatu b' tibdil neoplastiku kienu l-kliewi, il-bużżieqa ta' l-awrina, l-uretra, il-glandoli prepuzzjali u tal-klitoris, l-imsaren iż-żgħar, il-glandoli tal-paratajrojd, il-glandoli adrenali u l-istonku mingħajr glandoli.

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

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

Leżjonijiet mhux neoplastiċi li ma 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 uriet riskju ambjentali għall-organizmi sedimentali.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Imatinib Actavis 50 mg kapsuli iebsin

Kontenut tal-kapsula

Cellulose microcrystalline

Copovidone

Crospovidone

Sodium stearyl fumarate

Silica, hydrophobic colloidal

Silica, colloidal anhydrous

Qoxra tal-kapsula

Hypromellose

Titanium dioxide (E171)

Iron oxide yellow (E172)

Inka tal-kitba

Shellac

Black iron oxide (E172)

Propylene glycol

Ammonia solution

Potassium hydroxide

Imatinib Actavis 100 mg kapsuli iebsin

Kontenut tal-kapsula

Cellulose microcrystalline

Copovidone

Crospovidone

Sodium stearyl fumarate

Silica, hydrophobic colloidal

Silica, colloidal anhydrous

Qoxra tal-kapsula
Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide yellow (E172)
Iron oxide red (E172)

Inka tal-kitba
Shellac
Black iron oxide (E172)
Propylene glycol
Ammonia solution
Potassium hydroxide

Imatinib Actavis 400 mg kapsuli iebsin

Kontenut tal-kapsula
Cellulose microcrystalline
Copovidone
Crospovidone
Sodium stearyl fumarate
Silica, hydrophobic colloidal
Silica, colloidal anhydrous

Qoxra tal-kapsula
Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide yellow (E172)
Iron oxide red (E172)
Iron oxide black (E172)

Inka tal-kitba
Shellac Glaze-45%
Black iron oxide (E172)
Propylene glycol
Ammonium Hydroxide 28%

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekwazjonijiet speċjali għall-hażna

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

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

Imatinib Actavis 50 mg kapsuli iebsin
Folji ta' l-aluminium/PVC/Aclar. Folja waħda fiha 10 kapsuli.
Pakketi li fihom 30 jew 90 kapsuli.

Imatinib Actavis 100 mg kapsuli iebsin

Folja ta' l-aluminium/PVC/Aclar. Folja wahda fiha 8 jew 10 kapsuli.
Pakketi li fihom 24, 48, 60, 96, 120 jew 180 kapsuli.

Imatinib Actavis 400 mg kapsuli iebsin

Folja ta' l-aluminium/PVC/PVDC. Folja wahda fiha 10 kapsuli.
Pakketi li fihom 10, 30, 60 jew 90 kapsuli.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Immaniġġjar ta' kapsuli miftuħin minn-nisa li jistgħu joħorġu tqal

Peress li studji fl-annimali wrew tossiċità riproduttiva, u riskju potenzjali għall-fetu uman mhux magħruf, nisa li jistgħu joħorġu tqal li jifhem kapsuli għandhom jingħataw parir biex jimmaniġġaw il-kontenut b' kawtela u jevitaw kuntatt bejn il-ġilda u l-għajnejn jew man-nifs (ara sezzjoni 4.6). L-idejn għandhom jinħaslu immedjatament wara li jitmessew kapsuli miftuħin.

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

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

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
Iceland

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

Imatinib Actavis 50 mg kapsuli iebsin

EU/1/13/825/001
EU/1/13/825/002

Imatinib Actavis 100 mg kapsuli iebsin

EU/1/13/825/003
EU/1/13/825/004
EU/1/13/825/005
EU/1/13/825/006
EU/1/13/825/007
EU/1/13/825/019

Imatinib Actavis 400 mg kapsuli iebsin

EU/1/13/825/020
EU/1/13/825/021
EU/1/13/825/022
EU/1/13/825/023

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 17 ta' April 2013
Data tal-aħħar tiġdid: 8 ta' Jannar 2018

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Imatinib Actavis 100 mg pilloli miksija b'rita

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

Eċċipjenti b'effett magħruf:

Kull pillola miksija b'rita fiha 0.19 mg leċitin (soya) (E322)

Imatinib Actavis 400 mg pilloli miksija b'rita

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

Eċċipjenti b'effett magħruf:

Kull pillola miksija b'rita fiha 0.75 mg leċitin (soya) (E322)

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Imatinib Actavis 100 mg pilloli miksija b'rita

Pillola tonda, b' dijamentru ta' 9.2mm, bikonvessi, bejn isfar skur u kannella, miksija b'rita, immarkata bil-logo tal-kumpanija fuq naħa waħda u "36" bil-linja ta' punteġġ fuq in-naħa l-oħra. Il-pillola tista' tinqasam f'doži ugwali.

Imatinib Actavis 400 mg pilloli miksija b'rita

Pillola ovali, 18.6 x 6.6mm, bikonvessi, bejn isfar skur u kannella, miksija b'rita, immarkata bil-logo tal-kumpanija fuq naħa waħda u "37" bil-linja ta' punteġġ fuq in-naħa l-oħra. Il-linja ta' punteġġ mhuwiex intenzjonat biex titkisser il-pillola.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Imatinib Actavis huwa indikat għall-kura ta'

- pazjenti pedjatriċi li jkunu għadhom kif ġew dijanjostikati b'lewkimja majelojd kronika (*chronic myeloid leukaemia (CML)*) li huma pożittivi (Ph+) għall-kromosoma ta' Filadelfja (bcr-abl) u li ma jkunux jistgħu jirċievu trapjant tal-mudullun b'hala l-kura preferita.
- pazjenti pedjatriċi b'Ph+ CML fil-fazi kronika wara li tkun falliet it-terapija ta' alfa-interferon jew inkella meta l-marda tkun daħlet f'fażi aċċelerata hafna jew jekk ikun hemm *blast crisis*.
- pazjenti adulti b'Ph+ CML li jkunu fi *blast crisis*.
- pazjenti adulti u pedjatriċi li jkunu għadhom kif ġew dijanjostikati pożittivi għal-lewkimja limfoblastika akuta b'kromosoma ta' Filadelfja (Ph+ ALL), integrata mal-kemoterapija.
- monoterapija għal Ph+ ALL f'pazjenti adulti li rkadew jew f'fażi rifrattorja.
- pazjenti adulti b'mard majelopisplatiku/majeloproliferattiv (*myelodysplastic/myeloproliferative diseases (MDS/MPD)*) assoċjat ma' bidla fl-arranġament tal-ġene tar-riċettur tal-fattur ta' tkabbir derivat minn plejtlets (*platelet-derived growth factor receptor (PDGFR)*).

- pazjenti adulti li jkollhom sindrome iperežinofilika avvanzata (*hypereosinophilic syndrome (HES)*) u/jew lewkimja kronika ežinofolika (*chronic eosinophilic leukaemia (CEL)*) b'bidla fl-arrangament ta' FIP1L1-PDGFR α .

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

Imatinib Actavis huwa indikat għall-

- kura ta' pazjenti adulti b' dermatofibrosarkoma protuberans (*dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP)*) li ma tkunx tista' titneħħa b'operazzjoni u pazjenti adulti b' DFSP li tkun rikurrenti u/jew tkun metastatika illi ma jkunux jistgħu jiġu operati.

F'pazjenti adulti u pedjatriċi, l-effikaċja ta' imatinib titkejjel skond ir-rati globali ta' rispons ematoloġiku u ċitogenetiku u sopravivenza mingħajr progressjoni ta' CML, skond ir-rati ta' rispons ematoloġiku u ċitogenetiku f' Ph+ ALL, MDS/MPD, fuq rati ta' rispons ematoloġiku f' HES/CEL u rispons oġġettiv f' pazjenti adulti b' DFSP li ma tkunx tista' titneħħa b'operazzjoni u/jew li tkun metastatika. L'esperjenza bl-użu ta' Imatinib Actavis f' dawk il-pazjenti b' MDS/MPD assoċjat ma bidla fl-arrangament tal-gene ta' PDGFR hija ferm limitata (ara sezzjoni 5.1). Ma jeżistix ebda 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' malinni ematoloġiċi u sarkomi malinni, kif huwa xieraq.

Požoloġija

Požoloġija f' pazjenti adulti b' CML

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

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

Żieda fid-doži minn 600 mg għall-massimu ta' 800 mg (li jingħataw f' doži ta' 400 mg, darbtejn kuljum) f' pazjenti li jkollhom *blast crisis* għandha mnejn tiġi kkunsidrata fl-assenza ta' effetti avversi severi minhabba fil-prodott mediċinali u fl-assenza ta' newtropolinja 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(bu) qabel. Wara li tkun żdiedet xi doża, l-pazjenti għandhom jiġu monitorjati bir-reqqa, minhabba f' riskju akbar ta' effetti avversi b' doži oghla.

Požoloġija għal-CML f' pazjenti pedjatriċi

Id-doži fit-tfal għandhom ikunu bbażati fuq l-erja tas-superfiċje tal-gisem (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 l-avvanzata (sabiex ma tinqabizx id-doża totali ta' 800 mg). Il-kura tista' tingħata b'haala doża darba kuljum jew inkella id-doża ta' kuljum tista' tinqasam f' darbtejn – waħda filgħodu u waħda filgħaxija. Ir-rakkomandazzjoni tad-doża b'haalissa hija bażata fuq numru żgħir ta' pazjenti pedjatriċi (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2). M'hemmx esperjenza bil-kura ta' tfal taħt is-sentejn.

Żidiet fid-doži minn $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ kuljum għal $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ kuljum (sabiex ma tinqabizx id-doża totali ta' 800 mg) tista' titqies fi tfal jekk ma jkollhomx effetti avversi severi u newtropolinja 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 ċitogenetiku wara mill-inqas 12-il xahar ta' kura, jew meta jkun hemm telf ta' rispons ematologiku u/jew ċitogenetiku li jkun(u) inkiseb(bu) qabel. Wara li tkun żdiedet xi doża, l-pazjenti għandhom jiġu monitorjati bir-reqqa, minhabba f'riskju akbar ta' effetti avversi b'doži oghla.

Požoloġija għall-Ph+ ALL f'pazjenti adulti

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

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

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

Požoloġija għall-Ph+ ALL fi tfal

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

Požoloġija għal MDS/MPD

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

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

Požoloġija għal HES/CEL

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

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

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

Požoloġija għal DFSP

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

Tibdil tad-doża minhabba effetti avversi

Effetti avversi mhux ematologiċi

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

Jekk ikun hemm żieda fil-livelli ta' bilirubin għal > 3 x l-ogħla limitu istituzzjonali tan-normal (*institutional upper limit of normal: IULN*) jew tat-transaminases tal-fwied għal > 5 x l-IULN, imatinib m'għandux jingħata sakemm il-livell tal-bilirubin jinżel lura għal < 1.5 x l-IULN u dak tat-transaminase għal < 2.5 x l-IULN. Trattament b' imatinib jista' imbagħad jitkompla b'doża ta' kuljum imnaqqsa. F' adulti id-doża għandha titnaqqas minn 400 mg għal 300 mg jew minn 600 mg għal 400 mg, jew minn 800 mg għal 600 mg, u fit-tfal minn 340 għal 260 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{jum}$.

Effetti ematologici avversi

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

Tibdil fid-doża meta jkun hemm newtropaenja u tromboċitopenja:

HES/CEL (doża tal-bidu 100 mg)	ANC < 1.0 x 10 ⁹ /L u/jew plejtlets < 50 x 10 ⁹ /L	<ol style="list-style-type: none"> 1. Waqqaf imatinib sakemm l-ANC ≥ 1.5 x 10⁹/L u plejtlets ≥ 75 x 10⁹/L. 2. Erga ibda l-kura b'imatinib bid-doża ta' qabel (i.e. qabel ir-reazzjoni avversa severa).
MSD/MPD (doża tal-bidu 400 mg) HES/CEL (f' doża ta' 400 mg)	ANC < 1.0 x 10 ⁹ /L u/jew plejtlets < 50 x 10 ⁹ /L	<ol style="list-style-type: none"> 1. Waqqaf imatinib sakemm ANC ≥ 1.5 x 10⁹/L u plejtlets ≥ 75 x 10⁹/L. 2. Erga ibda l-kura b'imatinib bid-doża ta' qabel (i.e. qabel ir-reazzjoni avversa severa). 3. Fil-każ ta' rikorrenza ta' ANC < 1.0 x 10⁹/L u/jew il-plejtlets < 50 x 10⁹/L, erga irrepeti Nru. 1 u erga ibda imatinib b' doża mnaqqsa ta' 300 mg.
CML fil-faži kronika pedjatrika (doża tal-bidu 340 mg/m ²)	ANC < 1.0 x 10 ⁹ /L u/ jew plejtlets < 50 x 10 ⁹ /L	<ol style="list-style-type: none"> 1. Waqqaf imatinib sakemm l-ANC ≥ 1.5 x 10⁹/L u l-plejtlets ≥ 75 x 10⁹/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 x 10⁹/L u/jew il-plejtlets < 50 x 10⁹/L, erga irrepeti Nru. 1 u erga ibda imatinib b' doża mnaqqsa ta' 260 mg/m².
CML fil-blast crisis u Ph+ ALL (doża tal-bidu 600 mg)	^a ANC < 0.5 x 10 ⁹ /L u/jew plejtlets < 10 x 10 ⁹ /L	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ara jekk iċ-ċitopenja hiex relatata mal-lewkimja (aspirat mill-mudullun jew bijospija). 2. Jekk iċ-ċitopenja ma tkunx relatata mal-lewkimja, naqqas id-doża ta' imatinib għal 400 mg. 3. Jekk iċ-ċitopenja tippersisti għal ġimghatejn, erga naqqas għal 300 mg. 4. Jekk iċ-ċitopenja tippersisti għal 4 ġimghat u għada mhix relatata mal-lewkimja, waqqaf imatinib sakemm ANC ≥ 1 x 10⁹/L u l-plejtlets ≥ 20 x 10⁹/L, imbagħad erga ibda l-kura b'300 mg.
CML fil-faži accelerata pedjatrika u blast crisis (doża tal-bidu 340 mg/m ²)	^a ANC < 0.5 x 10 ⁹ /L u/jew plejtlets < 10 x 10 ⁹ /L	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ara jekk iċ-ċitopenja hiex relatata mal-lewkimja (aspirat mill-mudullun jew bijospija). 2. Jekk iċ-ċitopenja ma tkunx relatata mal-lewkimja, naqqas id-doża ta' imatinib għal 260 mg/m². 3. Jekk iċ-ċitopenja tippersisti għal ġimghatejn, erga naqqas għal 200 mg/m². 4. Jekk iċ-ċitopenja tippersisti għal 4 ġimghat u għada mhix relatata mal-

		lewkimja, waqqaf imatinib sakemm ANC $\geq 1 \times 10^9/L$ u l-plejtlets $\geq 20 \times 10^9/L$, imbagħad erġa ibda l-kura b'200 mg/m ² .
DFSP (f' doża 800 mg)	ANC $< 1.0 \times 10^9/L$ u/jew plejtlets $< 50 \times 10^9/L$	4. Waqqaf imatinib sakemm l-ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L$ u l-plejtlets $\geq 75 \times 10^9/L$. 5. Erġa ibda l-kura b'imatinib bid-doża ta' 600 mg. 6. Fil-każ ta' rikorrenza ANC jerga' $< 1.0 \times 10^9/L$ u/jew il-plejtlets $< 50 \times 10^9/L$, erġa irrepeti Nru. 1 u erġa ibda imatinib b'doża mnaqqsa ta' 400 mg.
ANC = l-għadd assolut tan-newtrofils (<i>absolute neutrophil count</i>) ^a li sseħħ wara mill-anqas xahar mill-bidu tal-kura		

Popolazzjonijiet speċjali

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

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

Insuffiċjenza epatika: Imatinib jiġi metabolizzat l-aktar mill-fwied. Pazjenti li jkollhom il-fwied ma jaħdimx normali b'mod hafif, moderat jew sever għandhom jingħataw l-anqas 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
Hafif	Bilirubin totali: = 1.5 ULN AST: >ULN (jista' jkun normali jew <ULN il-bilirubin totali jkun >ULN)
Moderat	Bilirubin totali: >1.5-3.0 ULN AST: li jkun
Sever	Bilirubin totali: >3-10 ULN AST: li jkun

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

AST = aspartate aminotransferase

Insuffiċjenza renali: Pazjenti bi kliewi li ma jkunux qed jaħdmu normali jew li huma fuq dijalisi għandhom jingħataw l-anqas doża tal-bidu rakkomandata ta' 400 mg kuljum. Madankollu, f'dawn il-pazjenti hija rakkomandata l-kawtela. Id-doża tista' titnaqqas jekk ma jkunux jifilhu 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 f'nies kbar fl-età. 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 ma' l-età, f'pazjenti adulti. M'hemmx bżonn ta' rakkomandazzjonijiet speċifiċi fuq id-doża f'nies kbar fl-età.

Metodu ta' amministrazzjoni

Għal doži ta' 400mg u iktar (ara ir-rakkomandazzjoni hawn fuq) pillola ta' 400mg (ma tinqasamx) hija disponibbli.

Għal doži ta' 400 mg u 800 mg (ara d-dożaġġ rakkomandat hawn fuq) teżisti pillola ta' 100 mg li tista' tinqasam.

Id-doża li tkun ordnata għandha tingħata mill-ħalq 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 tingħata bħala 400 mg darbtejn kuljum, filgħodu u filgħaxija.

Għal pazjenti li ma jistgħux jibilgħu il-pilloli miksijin b'rita, l-pilloli jistgħu jiġu mxerrda ftazza ilma bla gass jew meraq tat-tuffieħ. In-numru meħtieġa ta' pilloli għandhom jitpoġġew fil-volum xieraq ta' xorb (madwar 50 ml għall-pillola ta' 100 mg, u 200 ml għall-pillola ta' 400 mg) u jiġu mhawwda b'kuċċarina. Is-sospensjoni għandha tingħata immedjatament wara diżintegrazzjoni shiħa tal-pillola (i).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Sensittività eċċessiva għas-soya jew tal-karawett.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Meta imatinib jingħata fl-istess ħin ma' prodotti mediċinali oħra, jista' jkun hemm potenzjal ta' nuqqas ta' qbil magħhom. Wiehed għandu joqgħod attent meta imatinib jittiehed ma' inibituri tal-protease, sustanzi kontra l-moffa azole, ċerti makrolidi (ara sezzjoni 4.5), sottostrati ta' CYP3A4 b'tieqa terapewtika dejqa (eż. cyclosporine, pimoziċe, 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 li hu espost, u b'hekk iżid r-riskju li l-kura fil-fatt ma taħdimx. Għaldaqstant, l-użu fl-istess ħin, ta' sustanzi li jinduċu bil-qawwa lis-CYP3A4, ma' imatinib, għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5).

Ipotirojdiżmu

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

Epatotossicità

Il-metabolizmu ta' imatinib issir l-aktar permezz tal-fwied, u 13% biss ta' l-eskrezzjoni hija minn ġol-kliwi. 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 biss l-aktar permezz tal-fwied, u 13% biss ta' l-eskrezzjoni hija minn ġol-kliwi. F'pa

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 zieda fir-reazzjonijiet epatiċi 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 għajnuna ta' support u jittieħdu miżuri terapewtiċi. Fi provi kliniċi, kien hemm żieda ta' dawn il-każijiet f' pazjenti 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 ipereżinofilika (HES) b' infiltrazzjoni okkulta ta' ċelloli HES fi hdn 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 steroidi b' mod sistemiku, miżuri ta' support ċirkolatorju, u interruzzjoni ta' imatinib b' mod temporanju. Peress li effetti avversi kardijaci kienu rappurtati b' frekwenza mhux komuni b' imatinib, stima bir-reqqa tal-benefiċċju/riskju tat-terapija b' imatinib għandha titqies fil-popolazzjoni HES/CEL qabel ma tibda l-kura.

Mard majelodisplastiku/majeloproliferattiv b' tibdil fil-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' jingħataw imatinib. Jekk xi wieħed minnhom ikun anormali, segwi flimkien ma' speċjalista kardjologu u l-użu profilattiku ta' steroidi sistemici (1-2 mg/kg) għal ġimgħa jew ġimgħatejn flimkien ma' imatinib għandu jkun konsidrat meta tinbeda l-terapija.

Emorragija gastrointestinali

Fl-istudju f' pazjenti b' GIST li ma jistax jittneħħa b' operazzjoni u/jew li huwa metastatiku, emorragiji gastrointestinali u fit-tumur kienu rappurtati (ara sezzjoni 4.8). Mit-tagħrif disponibbli, ma ġewx identifikati fatturi li jżidu r-riskju (eż. daqs tat-tumur, post fejn ikun it-tumur, mard tal-koagulazzjoni) li jżidu r-riskju taż-żewġ tipi ta' emorragiji f' pazjenti li jsofru minn GIST. Peress li żieda fil-vaskularità u tendenza ta' fsada hja parti min-natura u l-proċess kliniku ta' GIST, prattici 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 ektażja vaskulari tal-antrum tal-istonku (GAVE - *gastric antral vascular ectasia*), kawża rari ta' emorragija gastro-intestinali (ara sezzjoni 4.8). Meta meħtieġ, jista' jiġi kkonsidrat twaqqif tal-kura bi imatinib.

Sindrome tad-diżintegrazzjoni tat-tumur

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

Riattivazzjoni tal-epatite B

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

Il-pazjenti għandhom jiġu ttestjati għal infezzjoni tal-HBV qabel ma tinbeda l-kura bi Imatinib Actavis. L-esperti fil-mard tal-fwied u fil-kura tal-epatite B għandhom jiġu kkonsultati qabel ma tibda l-kura f' pazjenti b' seroloġija pożittiva tal-epatite B (inklużi dawk bil-marda attiva) u għal dawk il-pazjenti li nstabu pożittivi għall-infezzjoni tal-HBV matul il-kura. Portatuti tal-HBV li jeħtieġu l-kura

b'Imatinib Actavis għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u għal sintomi tal-infezzjoni attiva tal-HBV waqt il-kura u għal diversi xhur wara li tintemm il-kura (ara sezzjoni 4.8).

Fototossicità

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

Mikroangjopatija trombotika

Inibituri ta' tyrosine kinase (TKIs - *tyrosine kinase inhibitors*) BCR-ABL ġew assoċjati ma' mikroangjopatija trombotika (TMA - *thrombotic microangiopathy*), inklużi rapporti ta' każijiet individwali għal Imatinib Actavis (ara sezzjoni 4.8). Jekk is-sejbiet tal-laboratorju jew kliniċi assoċjati ma' TMA iseħħu f'pazjent li jkun qed jirċievi Imatinib Actavis, 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 Actavis m'għandux jinbada mill-ġdid.

Testijiet tal-laboratorju

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

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

F'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi, l-esponiment fil-plażma ta' imatinib jidher li jkunu 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 sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

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

Popolazzjoni pedjatrika

Kienu rrappurtati każijiet ta' dewmien fir-rata li biha ikunu qed jikbru tfal u preadoloxxenti mogħtija imatinib. Fi studju ta' osservazzjoni fil-popolazzjoni pedjatrika b'CML, kien irrappurtat tnaqqis statistikament sinifikanti (imma ta' relevanza mhux ċerta klinikament) fil-puntegġi 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).

Eċċipjenti

Lecithin (soya)

Dan il-prodott mediċinali fih lecithin (*soya*). Pazjenti, li huma allergiċi għall-karawett jew *soya*, ma tistax tuża dan il-prodott mediċinali.

Sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola miksija b'rita, jigifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

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

Sustanzi attivi li jistghu jgħollu l-koncentrazzjonijiet ta' imatinib fil-plażma:

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

Sustanzi attivi li jistghu jnaqqsu l-koncentrazzjonijiet 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) jistghu jnaqqsu b'mod sinifikanti l-esponiment ta' imatinib, u b'hekk jistghu jzidu 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 kienu qed jiehdu prodotti medicinali kontra l-epilessija li jinduċu l-enzimi (EIAEDs) bħal carbamazepine, oxcarbazepine u phenytoin. L-AUC fil-plażma għal imatinib naqset b'73% meta mqabbla ma pazjenti li ma kienux qed jiehdu EIAED's. L-użu fl-istess hin ta' rifampicin, jew xi sustanzi oħrajn li b'saħħa jstimolaw is-CYP3A4, ma' imatinib għandu jiġi evitat.

Sustanzi attivi li jistghu jkollhom il-koncentrazzjoni tagħhom fil-plażma mibdula minhabba f' imatinib:

Imatinib iżid is-C_{max} intermedju u l-AUC ta' simvastatin (sustanza li fuqa jaħdem is-CYP3A4) b' 2- u bi 3.5-il darba, rispettivament, u dan jindika li imatinib jinibixxi is-CYP3A4. Għalhekk, huwa rakkomandat li tintuża kawtela meta imatinib jinghata flimkien ma' sustanzi li fuqhom jaġixxi is-CYP3A4 u li għandhom medda terapewtika li hi zghira (eż., cyclosporine, pimozide, tacrolimus, sirolimus, ergotamine, diergotamine, fentanyl, alfentanil, terfenadine, bortezomib, docetaxel u quinidine). Imatinib jista' jzid il-koncentrazzjoni fil-plażma ta' mediċini oħrajn 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, jigifieri l-istatins, eċċ.).

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

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

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

Ghaldaqstant ghandha tintuża kawtela meta jkunu qed jintużaw doži gholjin ta' imatinib u paracetamol flimkien.

F'pazjenti li jkunu tnehhewlhom it-tirojdi li jkunu qed jirċievu levothyroxine, l-esponiment fil-plażma ghal levothyroxine jista' jiżded meta imatinib jinghata fl-istess hin (ara sezzjoni 4.4). Ghaldaqstant, hija rakkomandata l-kawtela. Madankollu, il-mekkaniżmu ta' kif jaħdem għadu mhux magħruf.

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

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

Tqala

Hemm tagħrif limitat dwar l-użu ta' imatinib waqt it-tqala. Wara t-tqeghid fis-suq, kien hemm rapporti ta' aborti spontanji u anomaliji kongenitali fit-trabi minn nisa li hadu imatinib. Madankollu, studji f'animali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3) u mhux magħruf ir-riskju potenzjali fuq il-fetu. Imatinib m'għandux jinghata waqt it-tqala hlief meta jkun hemm bżonn ċar. Jekk jintuża waqt it-tqala, il-pazjenta għandha tkun infurmata dwar ir-riskju li jista' jkun hemm għall-fetu.

Treddigh

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

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-gametogenesi. Pazjenti imħassba dwar il-fertilità meta qed jinghataw 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, bhal sturdament, vista mċajpra jew nuqqas ta' rġad waqt il-kura b' imatinib. Ghaldaqstant, 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 ta' l-effetti avversi diffiċli biex tkun stmata minhabba l-varjetà ta' sintomi relatati mal-marda, l-avvanz tagħha, u l-ġhotja fl-istess hin ta' numru kbir ta' prodotti mediċinali.

Fi provi kliniċi b'CML, it-twaqqif tal-mediċina minhabba 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, il-mediċina tal-istudju kellha titwaqqaf minhabba reazzjonijiet avversi tal-mediċina f'4% tal-pazjenti.

L-effetti avversi kienu simili fl-indikazzjonijiet kollha, bl-eċċezzjoni ta' tnejn. Kien hemm aktar majelosuppressjoni f'pazjenti b'CML milli f'GIST, probabbli minhabba l-marda nnifisha. Fl-istudju f'pazjenti b'GIST li ma jistax jitneħħa b'operazzjoni u/jew li huwa metastatiku 7 (5%) tal-pazjenti hassew CTC grad 3/4 fsada GI (3 pazjenti), fsada fit-tumur (3 pazjenti) jew it-tnejn (pazjent 1). Il-post fejn kienu it-tumuri GI jista' jkun il-kawża tal-fsada (ara sezzjoni 4.4). GI u fsada 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 ħafif, rimettar, dijarrea, uġiġh addominali, ghejja, majalġja, bughawwieġ u raxx. Edimi suprfiċjali kienu sejbiet komuni fl-istudji kollha u kienu deskritti l-aktar mad-dawra ta' l-għajnejn jew fir-riglejn. Madankollu, dawn l-edemi rarament kienu severi u jistgħu jkunu maniġġjati b'dijuretici, miżuri ta' support ohrajn jew billi titnaqqas id-doża ta' imatinib.

Meta imitanib kien kombinat ma' dozi għolja ta' kimoterapija f'pazjenti b'Ph+ ALL, tossiċità mumentanja tal-fwied dehret bħala zieda fil-livelli ta' transaminases u bilirubin fid-dem. Meta wiehed iqis id-databaži limitata dwar is-sigurtà, l-episodji avversi rappurtati sa issa fit-tfal huma konsistenti mal-profil magħruf tas-sigurtà f'pazjenti adulti b'Ph+ ALL. Id-databaži dwar is-sigurtà għal tfal b'Ph+ALL hija limitata ħafna minkejja li ma kinux identifikati problemi godda dwar is-sigurtà.

Reazzjonijiet avversi varji bħall-effużjoni fil-plewra, axxite, edima pulmonari u zieda mgħaġġla tal-piż b'edima superfiċjali jew mingħajra tista' tkun deskritta b'mod kollettiv bħala "retenzjoni ta' fluwidi". Dawn ir-reazzjonijiet normalment jistgħu jiġu maniġġjati billi jitwaqqaf imatinib b'mod temporanju u b'dijuretici u miżuri ta' kura xierqa ohrajn. 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 sejbiet ta' sigurtà speċjali fi provi kliniċi pedjatriċi.

Reazzjonijiet avversi

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

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

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

Tabella 1 Sommarju f' tabella ta' reazzjonijiet avversi

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
<i>Mhux Komuni</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nasofaringite, pulmonite ¹ , sinuzite, ċellulite, infezzjoni tan-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju, influwenza, infezzjoni tal-passaġġ tal-awrina, gastro-enteretite, sepsi
<i>Rari</i>	Infezzjoni tal-fungu
<i>Mhux magħruf</i>	Riattivazzjoni tal-epatite B*
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	
<i>Rari</i>	Sindrome tad-dizintegrazzjoni tat-tumur
<i>Mhux magħruf</i>	Emorraġija mit-tumur/nekrozi tat-tumur*
Disturbi fis-sistema immuni	
<i>Mhux magħruf</i>	Xokk anafilattiku*
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
<i>Komuni ħafna</i>	Newtrogenja, tromboċitopenja, anemija
<i>Komuni</i>	Panċitopenja, newtrogenja bid-deni
<i>Mhux komuni</i>	Tromboċitemija, limfopenja, dipressjoni tal-mudullun, eżinofolja, limfadenopatija
<i>Rari</i>	Anemija emolitika, mikroangjopatija trombotika
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	
<i>Komuni</i>	Anoressija
<i>Mhux komuni</i>	Ipokalimija, zieda fl-aptit, ipofosfatemija, nuqqas ta' aptit, deidrazzjoni, gotta, iperuricemija, iperkalċimija, iperglicimija, iponatrimija
<i>Rari</i>	Iperkalimija, ipomagneżimja
Disturbi psikjatriċi	
<i>Komuni</i>	Nuqqas ta' rqad
<i>Mhux komuni</i>	Dipressjoni, tnaqqis fil-libido, ansjetà
<i>Rari</i>	Stat konfużjonali
Disturbi fis-sistema nervuża	
<i>Komuni ħafna</i>	Ugħigh ta' ras ²
<i>Komuni</i>	Sturdament, parestezija, tibdil tat-togħma, ipoestezija
<i>Mhux komuni</i>	Emigranja, nġhas, sinkope, newropatija periferali, tixkil fil-memorja, xjatika, sindrome tas-sieq irrekwieta, tregħid, emorraġija ċerebrali
<i>Rari</i>	Zieda fil-pressjoni ta' ġol kranju, konvulzjonijiet, nevrite ottika
<i>Mhux magħruf</i>	Edima ċerebrali*
Disturbi fl-ġhajnejn	
<i>Komuni</i>	Edema ta' ħabbet il-ġhajn, zieda fid-dmugħ, emorraġija tal-konguntiva, konguntivite, ġhajn tinħass xotta, vista mċajpra
<i>Mhux komuni</i>	Irritazzjoni ta' l-ġhajnejn, ugħigh fl-ġhajnejn, edema orbitali, emorraġija fl-isklera, emorraġija fir-retina, blefarite, edema makulari
<i>Rari</i>	Katarretti, glawkoma, papilledema
<i>Mhux magħruf</i>	Emorraġija fil-vitriju*
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
<i>Mhux komuni</i>	Vertigo, tisfir fil-widnejn, telf tas-smiġħ
Disturbi fil-qalb	
<i>Mhux komuni</i>	Palpitazzjonijiet, takikardja, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb ³ , edema fil-pulmun
<i>Rari</i>	Arritmija, fibrillazzjoni atrijali, attakk tal-qalb, infart mijokardijaku, angina pectoris, effużjoni perikardjali
<i>Mhux magħruf</i>	Perikardite*, tamponade kardijaku*
Disturbi vaskulari⁴	
<i>Komuni</i>	Fwawar, emorraġija
<i>Mhux komuni</i>	Pressjoni għolja, ematoma, ematoma subdurali, kesħa periferali, pressjoni baxxa, fenomenu ta' Raynaud
<i>Mhux magħruf</i>	Trombozi/emboliżmu*

Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	
<i>Komuni</i>	Qtuġh ta' nifs, epistassi, soghla
<i>Mhux komuni</i>	Effużjoni fil-plewra ⁵ , uġiġh fil-faringi u fil-laringi, faringite
<i>Rari</i>	Uġiġh fil-plewra, fibrozi fil-pulmun, pressjoni għolja fil-pulmun, emorraġija fil-pulmun
<i>Mhux magħruf</i>	Insuffiċjenza respiratorja akuta ^{11*} , marda tal-interstizju tal-pulmun*
Disturbi gastro-intestinali	
<i>Komuni ħafna</i>	Dardir, dijarea, rimettar, dispepsja, uġiġh fl-addome ⁶
<i>Komuni</i>	Gass fl-istonku, nefha fl-addome, ittella' mill-istonku, stitikezza, ħalq xott, gastrite
<i>Mhux komuni</i>	Stomatite, ulċeri fil-ħalq, emorraġija gastro-intestinali ⁷ , tifwieq, melena, esofaġite, axxite, ulċera fl-istonku, rimettar tad-demem, kejlite, disfagja, pankreatite
<i>Rari</i>	Kolite, iljus, marda ta' l-infjammazzjoni ta' l-imsaren
<i>Mhux magħruf</i>	Ileus/imblukkar tal-imsaren*, titqib gastro-intestinali*, divertikulite*, ektażja vaskulari tal-antrum tal-istonku (GAVE)*
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
<i>Komuni</i>	Żieda fl-eżimi epatiċi
<i>Mhux komuni</i>	Iperbilirubinemija, epatite, suffeġra
<i>Rari</i>	Insuffiċjenza epatika ⁸ , nekrozi epatika
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
<i>Komuni ħafna</i>	Edema mad-dawra ta' l-għajnejn, dermatite/ekzema/raxx
<i>Komuni</i>	Ħakk, edema fil-wiċċ, ġilda xotta, ħmura, alopeċja, tgħereq ħafna matul il-lejl, reazzjoni ta' fotosensittività
<i>Mhux komuni</i>	Raxx bil-ponot, kontużjoni, żieda fl-għaraq, urtikarja, ekkimozi, tidbenġel malajr, ipotrikozi, ipopigmentazzjoni tal-ġilda, dermatite esfoljattiva, onikoklażi, follikulite, tikkek ħomor fil-ġilda, psorajizi, purpura, iperpigmentazzjoni tal-ġilda, joħorġu l-imsiemer
<i>Rari</i>	Dermatozi newtrofilika bid-deni akuta (sindrome ta' Sweet), telf ta' kulur fid-dwiefer, edema anġionewrotika, raxx bl-inafet, eritema multiforme, vaskulite lewkoklastika, sindrome ta' Stevens-Johnson, pustulozi ekzantematuża mifruxa akuta (AGEP)
<i>Mhux magħruf</i>	Sindrome ta' eritrodiasesteżija 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	
<i>Komuni ħafna</i>	Spazmi fil-muskoli u bugħawwieġ, uġiġh muskoluskelettrali inklużi mijalġja ⁹ , artralġja, u uġiġh fl-għadam ¹⁰
<i>Komuni</i>	Nefha fil-ġogi
<i>Mhux komuni</i>	Ebusija fil-ġogi u l-muskoli
<i>Rari</i>	Dgħjufija muskolari, artrite, rabdomijolizi/mijopatija
<i>Mhux magħruf</i>	Nekrosi mhux vaskulari/nekrosi tal-ġenbejn*, ittardjar fit-tkabbir tat-tfal*
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	
<i>Mhux komuni</i>	Uġiġh renali, demm fl-awrina, insuffiċjenza renali akuta, żieda fil-frekwenza ta' l-awrina
<i>Mhux magħruf</i>	Nekrosi mhux vaskulari/nekrosi tal-ġenbejn*, ittardjar fit-tkabbir tat-tfal*
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
<i>Mhux komuni</i>	Ginekomastja, funzjoni ħażina ta' l-erezzjoni, menorraġja, mestrwazzjoni irregolari, funzjoni sesswali ħażina, uġiġh fir-ras tal-beżżula, tkabbir tas-sider, edema fl-iskrotu
<i>Rari:</i>	corpus luteum emorraġiku/ċesta ta' l-ovarji emorraġika
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
<i>Komuni ħafna</i>	Ritenzjoni ta' fluwidi u edema, għeja

<i>Komuni</i>	Dghjufija, deni, anasarca, dehxiet, tregħid
<i>Mhux komuni</i>	Ugħigh fis-sider, thossok ma tflahx
Investigazzjonijiet	
<i>Komuni hafna</i>	Żieda fil-piż
<i>Komuni</i>	Tnaqqis fil-piż
<i>Mhux komuni</i>	Krejinina fid-demmm tiżdied, creatine phosphokinase fid-demmm jiżdied, lactate dehydrogenase jiżdied, alkaline phosphatase fid-demmm jiżdied
<i>Rari</i>	Amylase fid-demmm 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 għaddejnin, programmi ta' aċċess estiz, studji dwar il-farmakoloġija klinika u studji esploratorji f'indikazzjonijiet mhux approvati. Peress li dawn ir-reazzjonijiet huma rrapportati minn popolazzjoni ta' daqs mhux ċert, ma jkunx dejjem possibbli li ssir stima affidabbli tal-frekwenza tagħhom jew li tiġi stabbilita relazzjoni kawżali għall-esponiment għal imatinib.

- 1 Pulmonite kienet irrappurtata b' mod l-aktar komuni f' pazjenti b' CML trasformat u f' pazjenti b' GIST.
- 2 Ugħigh ta' ras kien l-aktar komuni f' pazjenti b' GIST.
- 3 Fuq bażi ta' sena-pazjent, każijiet kardijaċi inkluża 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 muskoluskeletrali matul it-trattament b' imatinib jew wara lil jitwaqqaf għal kollox.
- 10 Ugħigh muskoluskeletrali 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, newtropsenja severa u kondizzjonijiet serji oħra fl-istess waqt.

Anormalitajiet fit-testijiet tal-laboratorju

Ematoloġija

Fil-każ ta' CML, ċitopenji, l-aktar newtropsenja u tromboċitopenja, dejjem kienu sejbiet konsistenti, f' kull studju li sar u kien hemm anke indikazzjonijiet li l-frekwenza tagħhom kienet tiżdied meta kienu jintużaw dożi kbar ta' ≥ 750 mg (fl-istudju ta' fażi I). Madankollu, il-frekwenzi ta' ċitopenji deħru biċ-ċar li kienu jiddependu wkoll fuq l-istadju tal-marda, tant li l-frekwenzi ta' newtropsenja tat-3 jew ir-4 grad ($ANC < 1.0 \times 10^9/L$) u tromboċitopenji (għadd tal-plejtlets $< 50 \times 10^9/L$) kienu bejn 4-6 darbiet oghla fil-blast crisis jew fil-fażi l-imghaġġla (59-64% u 44-63% fil-każijiet ta' newtropsenja u tromboċitopenja, rispettivament) meta mqabbla mal-frekwenzi li wieħed kien isib fil-każijiet ta' pazjenti li tkun għada kif ġiet dijanjostikata CML fil-fażi l-kronika (16.7% newtropsenja u 8.9% tromboċitopenja). F' CML, fil-fażi l-kronika, li kienet għada kif ġiet dijanjostikata, kien hemm newtropsenja 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' newtropsenja 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 tieqaf għal ftit, biss f' xi każijiet rari għandu mnejn ikun hemm bżonn li l-kura saħansitra titwaqqaf għal kollox. F' pazjenti pedjatriċi b' CML, l-aktar tossiċitajiet frekwenti kienu ċitopenji ta' grad 3 jew 4 li jinvolvu newtropsenji, tromboċitopenji u anemija. Dawn normalment isehħu fl-ewwel għadd ta' xhur tat-terapija.

Fl-istudju f' pazjenti b' GIST li ma jistax jitneħħa b' operazzjoni u/jew li huwa metastatiku, sehħet anemija tat-3 u r-4 grad fi 5.4% u f' 0.7% tal-pazjenti, rispettivament, u jista' jagħti l-każ li din l-anemija kienet riżultat ta' emorraġiji fis-sistema gastro-intestinali jew fit-tumur, għallinqas f' xi whud

minn dawn il-pazjenti. 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 ġimgħat tat-terapija, u minn hemm-il quddiem il-livelli kienu jibqgħu relattivament stabbli.

Biokimika

Żieda qawwija fil-livelli tat-transaminases (<5%) jew tal-bilirubin (<1%) kienet evidenti f' pazjenti b' CML u s-soltu kienet kontrollata bi tnaqqis fid-doża jew inkella billi kien imwaqqaf għal ftit żmien it-trattament (it-tul medjan ta' dawn l-episodji kien ta' bejn wiehded u ieħor, ġimgħa). 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), ziediet ta' 6.8% tal-grad 3 jew 4 ALT (alanine aminotransferase) u ziediet 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.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Riattivazzjoni tal-epatite B

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

Popolazzjoni adulta

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

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

6400 mg (doża waħda): Każ wiehded irrapportat fil-letteratura ta' pazjent wiehded li sofra minn nawsjja, rimettar, uġiġh fl-addome, deni, nefħa fil-wiċċ, għadd imnaqqas ta' newtrofils, żieda fit-transaminases.

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

Popolazzjoni pedjatrika

Tifel wiehded 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 jibqgħa taħt osservazzjoni u kura xierqa ta' support għandha tingħata.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Imatinib hu inibitur molekulari żgħir ta' protein-tyrosine kinase b'potenzjal li jinibixxi l-attività ta' Bcr-Abl tyrosine kinase (TK), kif ukoll ta' riċetturi oħrajn ta' TKs: Kit, ir-riċettur tal-*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 apoptozi f'linji ta' ċelluli li jkunu pożittivi għal Bcr-Abl kif ukoll f'ċelluli lewkimiċi friski li jinstabu f'pazjenti li jkollhom CML li tkun pożittiva għall-kromosoma ta' Filadelfja u f'pazjenti b'*acute lymphoblastic leukaemia* (ALL).

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

Imatinib jinpedixxi wkoll lir-riċettur tyrosine kinases għall-fattur ta' tkabbir derivat mill-plejtlets (PDGF), PDGF-R, u jinpedixxi effetti fil-livell ċellulari li jkunu medjati minn PDGF. Attivazzjoni kostituttiva tar-riċettur PDGF jew Abl protein tyrosine kinases bħala konsegwenza tal-fużjoni ma' proteini diversi imseħħbin jew produzzjoni kostituttiva ta' PDGF kienu implikati fil-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. Ma hemmx provi b'kontroll li juru xi benefiċċju mill-aspett kliniku, bħal xi tiġib fis-sintomi li għandhom x'jaqsmu mal-marda jew xi żieda fis-sopravivenza.

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

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

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

Il-varjant ewlieni ta' l-effikaċja kien ir-rata ta' rispons ematoloġiku, li gie rapportat bħala, jew rispons ematoloġiku komplet, jew l-ebda evidenza ta' lewkimja (i.e. tneħħija tal-blasts mill-mudullun u d-demm, iżda mingħajr l-irkupru sħiħ tad-demm periferali bħal f' risposti kompluti), jew ir-ritorn għal CML fil-fażi kronika. F'dan l-istudju, 31% tal-pazjenti kellhom reazzjoni ematoloġika (36% f'pazjenti mhux ikkurati minn qabel u 22% f'pazjenti li kienu kurati minn qabel) (Tabella 2). Ir-rata tar-rispons kienet ukoll oġhla fil-pazjenti li ħadu doża ta' 600 mg (33%) meta mqabbla mal-pazjenti li kienu ħadu

doża ta' 400 mg (16%, p=0.0220). L-istima kurrenti tas-sopravivenza medjana f'dawk li ma kienux hadu trattament minn qabel u f'dawk li kienu haduh kienet ta' 7.7 u 4.7 xhur, rispettivament.

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

Tabella 2 Rispons f'adult bl-istudju CML

	Studju 0102 Dejta ta' 38 xahar Majelojd <i>blast crisis</i> (n=260)
	% tal-pazjenti (CI _{95%})
Rispons ematologiku ¹	31% (25.2-36.8)
Rispons ematologiku komplet (CHR)	8%
L-ebda evidenza ta' lewkimja (NEL)	5%
Ritorn għall-fażi l-kronika (RTC)	18%
Rispons ċitogenetiku maġġuri ²	15% (11.2-20.4)
Komplet	7%
(Konfermati ³) [95% CI]	(2%) [0.6-4.4]
Parzjali	8%
¹ Kriterji ta' rispons ematologiku (ir-risponsijiet kollha jridu jkun ikkonfermati wara ≥ 4 ġimghat):	
CHR: Studju 0110 [WBC < 10 x 10 ⁹ /L, plejtlets < 450 x 10 ⁹ /L, majeloċita+metamajeloċita < 5% fid-dem, l-ebda blasts u promajeloċiti fid-dem, bażofils < 20%, l-ebda involviment 'l barra mill-mudullun] u fi studji 0102 u 0109 [ANC ≥ 1.5 x 10 ⁹ /L, plejtlets ≥ 100 x 10 ⁹ /L, l-ebda blasts fid-dem, blasts fil-mudullun < 5% u l-ebda mard barra l-mudullun]	
NEL L-istess kriterji bħal ta' CHR imma ANC ≥ 1 x 10 ⁹ /l u plejtlets ≥ 20 x 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 hliet għall-involviment tal-milsa u tal-fwied (għal 0102 u 0109 biss).	
BM = Mudullun, PB = demm fil-periferiji	
² Kriterji għar-risponsijiet ċitogenetiċi:	
Rispons maġġuri jiġbor flimkien kemm ir-risponsijiet kompleti kif ukoll dawk parzjali: kompleti (0% ta' metafasi jiet Ph+), parzjali (1-35%).	
³ Rispons ċitogenetiku komplet ikkonfermat permezz tat-tieni valutazzjoni ċitogenetika tal-mudullun magħmula mill-inqas xahar wara l-ewwel studju fuq il-mudullun.	

Pazjenti pedjatriċi: B'kollox 26-il pazjent pedjatriku ta' età ta' < 18-il sena li jew kellhom CML fil-fażi l-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 diġà hadu bosta trattamenti, billi 46% kien diġà kellhom BMT u 73% kienu hadu kemoterapja 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 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 mghaġġel f'pazjenti pedjatriċi li kienu għadhom kif ġew dijanjostikati b'CML b'CHR ta' 78% wara 8 ġimghat ta' terapja. 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'hin medjan għar-rispons bażat fuq l-istima Kaplan-Meier ta' 5.6 xhur.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b' imatinib f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kromosoma Philadelphia (bcr-abl translocation)-lewkimja majelojd kronika 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 li għandhom minn 55 sena 'l fuq, imatinib użat waħdu wassal għal rispons ematoloġiku komplet b'rata oġġla mill-kimoterapija (96.3% vs 50%; p=0.001). Meta terapija taomplet b'rata oġġla mi f'55 pazjent li kienu għurewx 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 ġimghatejn ta' terapija (p=0.02). Il-pazjenti kollha rċevew imatinib u terapija konsolidata (ara Tabella 3) wara induzzjoni u l-livelli ta' bcr-abl transcripts kienu identiċi fiż-żewġ ifriegħi mat-8 ġimgha. Kif mistenni, fuq il-bażi ta' kif ġie iddiżenjat dan l-istudju, ma kienux osservati differenzi fit-tul taż-żmien ta' remissjoni, sopravivenza ħielsa mill-marda jew sopravivenza totali, għalkemm pazjenti li kellhom rispons molekulari komplet u li baqgħu b'residwu minimu tal-marda kellhom konsegwenzi aħjar fir-rigward taż-żmien ta' remissjoni (p=0.01) kif ukoll is-sopravivenza ħielsa mill-marda (p=0.02).

Ir-riżultati osservati f'popolazzjoni ta' 211-il pazjent li għadhom kif ġew iddijanjostikati b'Ph+ ALL f'erba' studji kliniċi mux ikontrollati (AAU02, ADE04, AJP01 u AUS01) huma konsistenti mar-riżultati deskritti hawn fuq. Imatinib flimkien ma' induzzjoni b'kimoterapija (ara Tabella 3) irriżulta f'rata ta' rispons ematoloġiku komplet ta' 93% (147 minn 158 pazjent li setgħu jkunu evalwati) u f'rata ta' rispons citogenetika maġġuri ta' 90% (19 minn 21 pazjent li setgħu jkunu evalwati). Ir-rata kompleta ta' rispons molekulari kienet ta' 48% (49 minn 102 pazjent li setgħu jkunu evalwati). Sopravivenza ħielsa mill-marda (*Disease-free survival (DFS)*) u sopravivenza totali (*overall survival (OS)*) qabzu sena b'mod fiss u kienu superjuri għall-kontrolli storiku (DFS p<0.001; OS p<0.0001) f'zewġ studji (AJP01 u AUS01).

Tabella 3 Regimen ta' kimoterapija użata flimkien ma' imatinib

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

Studju ADE04

Qabel il-fazi	DEX 10 mg/m ² orali, jum 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., jum 3-5; MTX 15 mg għal got-teka, jum 1
Terapija ta' induzzjoni I	DEX 10 mg/m ² orali, jum 1-5; VCR 2 mg i.v., jum 6, 13, 20; daunorubicin 45 mg/m ² i.v., jum 6-7, 13-14
Terapija ta' induzzjoni II	CP 1 g/m ² i.v. (siegħa), jum 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (siegħa), jum 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² orali, jum 26-46
Terapija ta' konsolidazzjoni	DEX 10 mg/m ² orali, jum 1-5; vindesine 3 mg/m ² i.v., jum 1; MTX 1.5 g/m ² i.v. (24 siegħa), jum 1; etoposide 250 mg/m ² i.v. (siegħa) days 4-5; Ara-C 2x 2 g/m ² i.v. (3 siegħat, q 12-il siegħa), jum 5

Studju AJP01

Terapija ta' induzzjoni	CP 1.2 g/m ² i.v. (3 siegħat), jum 1; daunorubicin 60 mg/m ² i.v. (siegħa), jum 1-3; vincristine 1.3 mg/m ² i.v., jum 1, 8, 15, 21; prednisolone 60 mg/m ² /jum orali
Terapija ta' konsolidazzjoni	Kors tal-kimoterapija alternanti: doża ta' kimoterapija għolja b'MTX 1 g/m ² i.v. (24 siegħa), jum 1, u Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12-il siegħa), jum 2-3, għal 4 ċikli
Manutenzjoni	VCR 1.3 g/m ² i.v., jum 1; prednisolone 60 mg/m ² orali, jum 1-5

Studju AUS01

Terapija ta' induzzjoni-konsolidazzjoni	Regimen iper-CVAD: CP 300 mg/m ² i.v. (3 siegħat, q 12-il siegħa), jum 1-3; vincristine 2 mg i.v., jum 4, 11; doxorubicine 50 mg/m ² i.v. (24 siegħa), jum 4; DEX 40 mg/jum on jum 1-4 u 11-14, alternat ma' MTX 1 g/m ² i.v. (24 siegħa), jum 1, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 siegħa, q 12-il siegħa), jum 2-3 (total ta' 8 korsijiet)
Manutenzjoni	VCR 2 mg i.v. kull xahar għal 13-il xahar; prednisolone 200 mg orali, 5 granet kull xahar għal 13-il xahar

Kull kors ta' kura jinkludi l-użu ta' steroidi sabiex jiġi evitat mard tas-CNS

Ara-C: cytosine arabinoside; CP: cyclophosphamide; DEX: dexamethasone; MTX: methotrexate; 6-MP: 6-mercaptopurine; VM26: Teniposide; VCR: vincristine; IDA: idarubicine; i.v.: għal għol vini

Pazjenti pedjatriċi: Fl-istudju I2301, total ta' 93 pazjent pedjatriku, adolexxenti u adulti żgħażaġh (minn sena sa 22 sena) b'Ph+ ALL issieħbu fi prova ta' fazi III *open-label*, multicentrika, b'koorti sekwenzjali, mhux randomised, u nġataw trattament b'imatinib (340 mg/m²/jum) flimkien ma' kimoterapija intensiva wara terapija ta' induzzjoni. Imatinib inġata b'mod intermittenti f'koorti ta' 1-5, b'zieda fid-dewmien u bi tnedija bikrija ta' imatinib minn koorti għal koorti; koorti 1 jingħata l-anqas intensità u koorti 5 jingħata l-ogħla intensità ta' imatinib (l-iktar dewmien fi granet b'dożaġġ ta' imatinib kuljum b'mod kontinwu matul l-ewwel korsijiet ta' trattament b'kimoterapija). Espożizzjoni kontinwa kuljum għal imatinib kmieni waqt il-proċess ta' trattament flimkien ma' kimoterapija lil pazjenti f'koorti 5 (n=50) tejbju s-sopravivenza hielsa minn kull episodju (EFS) ta' 4 snin imqabbel mal-kontrolli storiċi (n=120), li nġataw kimoterapija standard mingħajr imatinib (69.6% vs 31.6%, rispettivament). L-OS stmata ta' 4 snin fost il-pazjenti f'koorti 5 kienet ta' 83.6% imqabbel ma' 44.8% fil-kontrolli storiċi. 20 minn 50 (40%) pazjent f'koorti 5 nġataw trapjant ta' ċelluli *stem* ematopoetiċi.

Tabella 4 Kors ta' kimoterapija użat flimkien ma' imatinib fl-istudju I2301

Blokk 1 ta' tishih (3 ġimgħat)	VP-16 (100 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 1-5 Ifosfamide (1.8 g/m ² /kuljum, IV): jiem 1-5 MESNA (360 mg/m ² /doża q3h, x 8 doži/kuljum, IV): jiem 1-5 G-CSF (5 µg/kg, SC): jiem 6-15 jew sa ANC > 1500 <i>post nadir</i> IT Methotrexate (aġġustat skont l-età): jum 1 BISS Terapija IT tripla (aġġustata skont l-età): jum 8, 15
Blokk 2 ta' tishih (3 ġimgħat)	Methotrexate (5 g/m ² fuq medda ta' 24 siegħa, IV): jum 1 Leucovorin (75 mg/m ² fis-36 siegħa, IV; 15 mg/m ² IV jew PO q6h x 6 doži)iii: Jiem 2 u 3 Terapija IT tripla (aġġustata skont l-età): jum 1 ARA-C (3 g/m ² /doża q 12 h x 4, IV): jiem 2 u 3 G-CSF (5 µg/kg, SC): jiem 4-13 jew sa ANC > 1500 <i>post nadir</i>
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 /kuljum bolus, 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 <i>post nadir</i> Terapija IT tripla (aġġustata skont l-età): jiem 1 u 15 DEX (6 mg/m ² /kuljum, PO): jiem 1-7 u 15-21
Blokk 1 ta' intensifikazzjoni (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 tripla (aġġustata skont l-età): jiem 1 u 22 VP-16 (100 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 22-26 CPM (300 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 22-26 MESNA (150 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): jiem 27-36 jew sa ANC > 1500 <i>post nadir</i> 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 ġimgħat)	VCR (1.5 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 1, 8 u 15 DAUN (45 mg/m ² /kuljum bolus, 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 <i>post nadir</i> Terapija IT tripla (aġġustata skont l-età): jiem 1 u 15 DEX (6 mg/m ² /kuljum, PO): jiem 1-7 u 15-21
Blokk 2 ta' intensifikazzjoni (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 tripla (aġġustata skont l-età): jiem 1 u 22 VP-16 (100 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 22-26 CPM (300 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 22-26 MESNA (150 mg/m ² /kuljum, IV): jiem 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): jiem 27-36 jew sa ANC > 1500 <i>post nadir</i> 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 doži)iii: jiem 2 u 3 Terapija IT tripla (aġġustata skont l-età): jiem 1, 29 VCR (1.5 mg/m ² , IV): jiem 1, 29 DEX (6 mg/m ² /jum PO): jiem 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /jum, PO): jiem 8-28 Methotrexate (20 mg/m ² /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 (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-1 ġurnata ta' Ċiklu 5. Ibda 6-MP fl-1el ġurnata wara t-tmiem tal-irradjazzjoni kranjali.) Methotrexate (20 mg/m ² /ġimgħa, PO): jiem 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
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 li jstimula l-kolonji ta' granuloċiti, VP-16 = etoposide, MTX = methotrexate, IV = minn ġol-vina, SC = minn taħt il-ġilda, IT = intrathecal, PO = orali, IM = intramuskulari, ARA-C = cytarabine, CPM = cyclophosphamide, VCR = vincristine, DEX = dexamethasone, DAUN = daunorubicin, 6-MP = 6-mercaptopurine, E.Coli L-ASP = L-asparaginase, PEG-ASP = PEG asparaginase, MESNA= 2-mercaptoethane sulfonate sodium, iii= jew sa meta l-livell ta' MTX ikun < 0.1 µM, q6h = kull 6 sigħat, Gy= Gray

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

Ph+ ALL li jirkadi/rifrattorju: Meta imatinib ġie użat waħdu ftinib kadi/rifrattorju 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 ċitogenetiku maġġuri ta' 23%. (Ta' nota, mill-411 pazjent, 353 kienu kurati f'programm ta' aċċess miżjud mingħajr ma kienet miġbura dejta dwar ir-rispons ewlieni). Il-hin medjan għall-progressjoni fil-popolazzjoni ġenerali 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 f'din l-indikazzjoni hija limitata ħafna u hija ibbażata fuq rati ta' rispons ematoloġiku u ċitogenetiku. M'hemm l-ebda provi kliniċi ikontrollati li juru benefiċċju kliniku jew zieda fis-sopravivenza. Prova klinika waħda *open label*, f'ħafna ċentri, ta' fażi II (studju B2225) kienet imwettqa 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 ttrattati b'imatinib 400 mg kuljum. Tlett pazjenti urew rispons ematoloġiku komplet (*complete haematological response (CHR)*) u pazjent kellu rispons ematoloġiku parzjali (*partial haematological response (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.

Sar reġistru tal-osservazzjoni (studju L2401) biex tingabar id-data tas-sikurezza u l-effikaċja fit-tul f'pazjenti li jbatu minn neoplazmi majeloproliferattivi b'arranġament PDGFR- β u li kienu kkurati b'imatinib. It-23 pazjent rreġistrati f'dan ir-reġistru rċevew imatinib f'doża medja ta' 264mg kuljum (firxa: 100 għal 400 mg) għal tul medju ta' 7.2 sena (medda 0.1 sa 12.7 sena). Minħabba n-natura ta' osservazzjoni ta' dan il-reġistru, data ta' valutazzjoni ematoloġiċi, ċitogenetiċi u molekulari, kienu disponibbli għal 22, 9 u 17 il-pazjent mit-23 pazjent irreġistrat, rispettivament. Meta wieħed jassumi b'mod konservattiv li l-pazjenti b'dejta nieqsa kienu ma rrispondewx, CHR kien osservat f'20/23 (87%) pazjent, CCyR f'9/23 (39.1%) pazjent, u MR fi 11/23 (47.8%) pazjent, rispettivament. Meta r-

rata ta' rispons huwa kkalkulat minn pazjenti li għandhom ta' l-inqas stima waħda valida, ir-rata ta' rispons għal CHR, CCyR u MR kien 20/22 (90.9%), 9/9 (100%) u 11/17 (64.7%), rispettivament .

Barra minn hekk, 24 pazjent ieħor b'MDS/MPD kienu rrapportati 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-gene PDGFR kien misjub, 9 minnhom kisbu CHR u 1 PHR. L-etajiet ta' dawn il-pazjenti kienu bejn 2 u 79 sena. F'pubblikazzjoni reċenti tagħrif aġġornat minn 6 minn dawn il-11 il-pazjent żvela li dawn il-pazjenti kollha baqgħu taħt kontroll ċitogenetiku (firxa ta' bejn 32-38 xahar). L-istess publikazzjoni rrapportat dejta fuq żmien twil ta' segwitu minn 12-il pazjent b'MDS/MPD b'tibdil fil-gene PDGFR (5 pazjenti minn studju B2225). Dawn il-pazjenti irċewew imatinib għal medjan taMPD b'tibdil fil-gta' 24 jum-60 xahar). F'6 minn dawn il-pazjenti, il-follow-up issa jaqbeż l-4 snin. H̄dax il-pazjent kisbu CHR malajr, għaxra kellhom fejqan għal kollox mill-anormalitajiet ċitogenetiċi u tnaqqis jew tneħhija tat-transcripts ta' fużjoni kif imkejja mill-RT-PCR. Risponsijiet ematologiċi u ċitogenetiċi inżammu għall-medja ta' 49 xahar (medda bejn 19 u 60) u 47 xahar (medda ta' 16-59), rispettivament. Is-sopravivenza ġenerali hija ta' 65 xahar minn meta saret id-dijanjozi (medda ta' 25-234). L-użu ta' imatinib f'pazjenti li ma jkollhomx traslokazzjoni ġenerament ma tirriżulta fl-ebda titjeb.

M'hemmx provi kkontrollati fost pazjenti pedjatriċi b'MDS/MPD. Kienu rrapportati f' 5 pazjenti b'MDS/MPD b'assoċjazzjoni ma' arrangamenti mill-ġdid tal-gene PDGFR f'4 publikazzjonijiet. L-età ta' dawn il-pazjenti kienet minn 3 xhur sa 4 snin u imatinib inġhata f'doża ta' 50 mg kuljum jew f'doži li jvarjaw minn 92.5 sa 340 mg/m² kuljum. Il-pazjenti kollha kellhom rispons ematologiċu, rispons ċitogenetiku u/jew rispons kliniku s̄hih.

Provi Kliniċi f'HES/CEL

Prova klinika waħda *open label*, f'ħafna ċentri, ta' fażi II (studju B2225) kienet imwettaqa 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-il pazjent b'HES/CEL li kienu trattati b'imatinib minn 100 mg sa 1,000 mg kuljum. 162 pazjent ieħor b'HES/CEL, rrapportati f'35 rapporti ta' każijiet u serje ta' każijiet li ġew publikati irċewew imatinib b'doži ta' bejn 75 mg sa 800 mg kuljum. Anormalitajiet ċitogenetiċi kienu evalwati f'117, mill-popolazzjoni totali ta' 176 pazjent. F'61 minn dawn il-117 pazjent FIP1L1-PDGFR α fusion kinase kien identifikat. Erba7 pazjent FIP1L1-PDGFR α evalwati f'117 rapporti ta' f'3 rapporti oħra li ġew publikati. Il-65 pazjent kollha li kienu poſittivi għal FIP1L1-PDGFR α fusion kinase kisbu CHR li nżamm sostnut għal xhur (medda ta' bejn 1+ sa 44+ xhur ċensurati fil-ħin meta ġew rrapportati). Hekk kif kien rrapportat f'publikazzjoni reċenti, 21 minn dawn is-65 pazjent kisbu wkoll remissjoni kompleta molekulari b'segwitu medja ta' 28 xahar (medda ta' 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 rrapportati mill-investigaturi fir-rapporti ta' dawn il-każijiet. Titjeb kienu rrapportati fis-sistemi kardijaci, nervużi, ġilda/tessut ta' taħt il-ġilda, respiratorju/toraċiku/medjastinali/muskolu-skeletrali/ tessut konnettiv/vaskulari, u organi gastro-intestinali.

M'hemm l-ebda provi kkontrollati f'pazjenti pedjatriċi b'HES/CEL. Kienu rrapportati 3 pazjenti b'HES u CEL b'assoċjazzjoni ma' riarrangamenti tal-gene PDGFR fi 3 publikazzjonijiet. L-età ta' dawn il-pazjenti kienet minn 2 sa 16-il sena u imatinib inġhata f'doża ta' 300 mg/m² kuljum jew f'doži li jvarjaw minn 200 sa 400 mg kuljum. Il-pazjenti kollha kellhom rispons ematologiċu, rispons ċitogenetiku u/jew rispons molekulari s̄hih.

Studji kliniċi f'DFSP

Prova klinika waħda tavafażi II, *open label*, f'ħafna ċentri (studju B2225) kienet imwettaqa b' 12-il pazjent b'DFSP kurata b'imatinib 800 mg kuljum. L-etajiet tal-pazjenti kienu ta' bejn 23 u 75 sena; DFSP kien metastatiku, reġa ħareġ fil-post wara li kien tneħħa b'operazzjoni, u kien meqjus li ahjar ma terġax issir operazzjoni oħra ta' tneħhija, fil-ħin tad-dħul fl-istudju. L-evidenza primarja ta' l-effikaċja kienet bażata fuq rati ta' rispons oġġettivi. Mit-12-il pazjent rekrutat, 9 urew rispons, wiehed komplet u 8 parzjali. Wara, tlieta minn dawk li urew rispons parzjali tneħħitilhom il-marda permezz ta' operazzjoni. It-terapija fi studju B2225 damet medja ta' 6.2 xhur, l-aktar li damet kienet 24.3 xhur. 6 pazjenti oħra b'DFSP kurati b'imatinib kienu rrapportati f'5 rapporti dwar każijiet, b'etajiet li jvarjaw

minn 18-il xahar sa 49 sena. Il-pazjenti adulti rappurtati fil-publikazzjoni kienu kurati jew b'400 mg (4 kazijiet) jew 800 mg (każ 1) imatinib kuljum. Hames (5) pazjenti urew rispons, 3 komplet u 2 parzjali. Il-tul medjan tat-terapija tal-publikazzjoni kien iwarja bejn 4 ġimgħat u aktar minn 20 xahar. It-translokazzjoni t(17:22)[(q22;q13)], jew il-prodott tal-ġene tiegħu, instab fil-pazjenti kollha li urew rispons għall-kura b'imatinib.

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

5.2 Propretajiet farmakokinetiku

Il-farmakokinetiċi ta' imatinib

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

Assorbiment

Il-biodisponibilità assoluta medja għall-imatinib hi ta' 98%. Il-varjabilità minn pazjent għall-iehor tal-livelli ta' l-AUC ta' imatinib fil-plażma wara li tkun ingħatat doża mill-halq, kienet kbira. Meta ingħata fl-istess hin ma' ikla li kien fiha hafna 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' dawk ta' pazjenti sajmin. L-effett ta' operazzjonijiet gastro-intestinali li jkunu saru fl-imghoddi fuq l-assorbiment tal-prodott mediċinali 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-metabolu ewlieni fiċ-ċirkolazzjoni li jirriżulta mill-metaboliżmu ta' imatinib fil-bniedem huwa d-derivat ta' N-demethylated piperazine, li *in vitro* għandu saħħa daqs is-sustanza oriġinali. L-AUC tal-plażma għal dan il-metabolu kienet biss 16% ta' l-AUC għal imatinib. Il-proteina tal-plażma tal-metabolit N-demethylated huwa simili għal dak tal-komponent prinċipali.

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

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

Ir-riżultati *in vitro* wrew li imatinib jinibixxi b'mod kompetittiv lis-sustanzi markaturi li fuqhom 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-biotrasformazzjoni ta' 5-fluorouracil, iżda inibixxa l-metaboliżmu ta' paclitaxel billi inibixxa b'mod kompetittiv lill-CYP2C8 (K_i=34.7 µM). Dan il-valur ta' K_i huwa bill-wisq ogħla mill-livelli ta' imatinib mistennija li jkunu fil-plażma tal-pazjenti, u għaldaqstant mhux mistenni li jkun hemm interazzjoni meta jew 5-fluorouracil jew paclitaxel jingħataw flimkien ma' imatinib.

Eliminazzjoni

Mill-ammont ta' sustanza(i) li kien(u) rkuprat(i) wara doża mill-halq 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 tneħhew bhala sustanzi li jirriżultaw mill-metabolizmu.

Farmakokinetiċi tal-plażma

Wara li l- prodott mediċinali ngħata mill-halq 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-halq. Ma kien hemm l-ebda bidla fil-farmakokinetiċi ta' imatinib meta ngħataw doži ripetuti, u kien hemm akkumulazzjoni ta' 1.5-2.5-il darba fl-istat fiss meta d-doża ingħatat darba kuljum.

Farmakokinetiċi tal-popolazzjoni

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

Farmakokinetiċi fil-popolazzjoni pedjatrika

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

Skont gabra ta' analiżi farmakokinetika fost il-popolazzjoni ta' pazjenti pedjatriċi b' disturbi ematoloġiċi (CML, PH+ALL, jew disturbi ematoloġiċi oħrajn ittrattati b' imatinib), it-tneħħija ta' imatinib tiżdied skont l-erja tas-superfċje tal-ġisem (BSA). Wara korrezzjoni tal-effett tal-BSA, demografċi oħrajn bħall-età, il-piż tal-ġisem u l-indiċi tal-massa tal-ġisem ma kellhomx effetti klinikament sinifikanti fuq l-esponiment għal imatinib. L-analiżi kkonfermat li l-esponiment għal 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 dawk 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-metabolizmu tiegħu ma jitneħhewx 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- prodott mediċinali ħielsa ta' imatinib hija probabli simili bejn pazjenti li jkollhom indeboliment tal-kliewi u dawk b' funzjoni tal-kliewi normali, peress li l-eliminazzjoni renali tirrappresenta mezz ta' eliminazzjoni minuri għal imatinib (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Għalkemm ir-riżultati ta' l-analiżi farmakokinetika wriet li hemm varjazzjoni konsiderevoli bejn is-suġġetti, il-medja ta' l-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 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- prodott medicinali fil-firien u fil-klieb. Kien hemm ziediet żgħar għal moderati fil-livelli tat-transaminases u kien hemm xi tnaqqis żgħir fil-livelli tal-kolesterol, tat-triglycerides, proteini totali, u ta' l-albumina fiż-żewġ speċi. Ma kienx hemm tibdil istopatologiku fil-fwied tal-far. Fi klieb li kienu kurati għal ġimghatejn kien hemm effett tossiku qawwi fuq il-fwied, b'żieda fil-livelli ta' l-enzimi tal-fwied, nekrozi taċ-ċelluli tal-fwied, nekrozi tat-tubu tal-bajl, u iperplażja tat-tubu tal-bajl.

F'xadini li kienu hadu l-kura għal ġimghatejn kien hemm effett tossiku fuq il-kliwi, b'mineralizzazzjoni fokali u twessigh tat-tubi ż-żgħar tal-kliwi u nefrozi tubulari. Kien hemm ziediet fil-livelli tan-nitroġenu ta' l-ureja fid-demem u tal-kreatinina f'hafna minn dawn l-animali. Fil-firien, kien hemm iperplażja ta' l-epitelju transizzjonali fil-papilla renali u fil-bużżieqa ta' l-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 ta' l-awrina. Kien hemm rata oġhla ta' infezzjonijiet opportunistiċi meta imatinib inġhata 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 wieħed u ieħor terz ta' l-oġhla doża possibbli fil-bniedem li hija 800 mg jekk wieħed jibbażaha fuq l-erja tas-superfċje tal-ġisem. Il-kura wasslet biex infezzjonijiet tal-malarja li s-soltu jkunu mrażżna f'dawn l-animali, minnflok ikomplu jhżienu.

Imatinib ma kienx meqjus li kellu effett ġenotossiku meta ġie ttestjat f'assay ta' ċelluli ta' batterji *in vitro* (test Ames), u f'assay ta' ċelluli mammiferi *in vitro* (limfoma fil-ġurdien) u f'test *in vivo* fuq il-mikronukleju fil-far. F'analizi *in vitro* għal klastoġenicità (aberrazzjoni tal-kromosomi), li saret fuq ċelluli mammiferi (l-ovarju tal-hamster 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, skond l-assay Ames. Fl-assay fuq il-limfoma fil-ġurdien, wieħed minn dawn l-intermedjarji kien possittiv ukoll.

Fi studju fuq il-fertilità, f'firien ta' sess maskili li nġhataw il- prodott medicinali għal 70 jum qabel ma tġhammru, irriżulta li kien hemm tnaqqis fil-piż tat-testikoli u ta' l-epididimu u anke tnaqqis fil-percentwal ta' sperma b'mobiltà tajba, meta ntużat doża ta' 60 mg/kg, li hi bejn wieħed u ieħor ekwivalenti għall-oġhla doża klinika possibbli ta' 800 mg/jum, jekk wieħed iqis l-erja tas-superfċje tal-ġisem. Dan ma rriżulta meta d-doži li ntużaw kienu ta' ≤ 20 mg/kg. Kien hemm ukoll xi tnaqqis żgħir sa moderat fil-produzzjoni ta' l-isperma, fil-kelb, b'doži mill-halq ta' ≥ 30 mg/kg. Meta firien tas-sess femminili nġhataw il-kura minn 14-il jum qabel ma tġhammru sas-6 jum tat-tqala, ma kien hemm l-ebda effett fuq it-tġhammir 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 trament mill-halq jista' jkollu fuq l-iżvilupp kemm qabel kif ukoll wara t-twelid fil-far, kien hemm tisfija ħamra mill-vagina f'dak il-grupp li 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 oġhla. B'doża ta' l-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 baqgħu 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 ta' l-oġhla doża possibbli fil-bniedem, li hija 800 mg).

Imatinib kellu effett teratogeniku fil-far, meta nġhata fiż-żmien l-organogenesi f'doži ta' ≥ 100 mg/kg, li jiġu bejn wieħed u ieħor ekwivalenti għall-oġhla doża klinika ta' 800 mg/jum, jekk wieħed jikkunsidra l-erja tas-superfċje tal-ġisem. L-effetti teratogeniċi kienu jinkludu *exencephaly* jew

encephalocèle, u assenza/daqs iżgħar ta' l-għadam tal-għbin u assenza ta' l-għadam parjetali. Dawn l-effetti ma dehru b' dozi ta' ≤ 30 mg/kg.

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

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

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

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

Leżjonijiet mhux neoplastiċi li ma 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 uriet riskju ambjentali għall-organizmi sedimentali.

6. TAGĦRIE FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula

Cellulose microcrystalline

Copovidone

Crospovidone

Sodium stearyl fumarate

Silica, hydrophobic colloidal

Silica, colloidal anhydrous

Qoxra tal-pillola
Polyvinyl alcohol part. hydrolised
Talc
Iron oxide yellow (E172)
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide red (E172)
Lecithin (soya) (E322)
Xanthan gum (E415)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Imatinib Actavis 100 mg pilloli miksija b'rita
Sentejn

Imatinib Actavis 400 mg pilloli miksija b'rita
Wiehed u għoxrin xahar

6.4 Prekwazjonijiet speċjali għall-hażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm gof fi

Folji ta' l-alu/PVC/Aclar. Folja waħda fiha 10 pilloli.

Imatinib Actavis 100 mg pilloli miksija b'rita
Pakketti li fihom 10, 20, 30, 60, 90, 120 jew 180 pilloli miksija b'rita.

Imatinib Actavis 400 mg pilloli miksija b'rita
Pakketti li fihom 10, 30, 60 jew 90 pilloli miksija b'rita.

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

6.6 Prekwazjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

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

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

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
Iceland

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

Imatinib Actavis 100 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/13/825/008

EU/1/13/825/009

EU/1/13/825/010

EU/1/13/825/011

EU/1/13/825/012

EU/1/13/825/013

EU/1/13/825/014

Imatinib Actavis 400 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/13/825/015

EU/1/13/825/016

EU/1/13/825/017

EU/1/13/825/018

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 17 ta' April 2013

Data tal-aħħar tiġdid: 8 ta' Jannar 2018

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

ANNEX II

- A. MANIFATTUR 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 RIGWARD
L-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11th Ion Mihalache Ave, The 1st district,
RO-011171 Bucharest
Romania

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

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

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

- **Rapporti perjodiċi ta' aġġornament dwar is-sigurtà (PSURs)**

Fiz-żmien tal-ġhoti tal-awtorizzazzjoni, is-sottomissjoni ta' PSURs mhix meħtieġa għal dan il-prodott mediċinali. Madankollu, id-detentur tal-awtorizzazzjoni fis-suq għandu jissottometti PSURs għal dan il-prodott mediċinali jekk il-prodott jiġi inkluż fil-lista ta 'dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) previsti taħt l-Artikolu 107c (7) tad-Direttiva 2001/83/EC u pubblikata fuq il-web-portal tal-mediċini tal-Ewropa.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD L-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

Mhux applikabbli.

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Imatinib Actavis 50 mg kapsuli iebsin
imatinib

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

Kull kapsula iebsa fiha 50 mg ta' imatinib (bħala mesilate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 kapsuli iebsin
90 kapsuli iebsin

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(I)ET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Uża biss kif jgħidlek it-tabib.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

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

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

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Iceland

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

EU/1/13/825/001 30 kapsuli
EU/1/13/825/002 90 kapsuli

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Imatinib Actavis 50 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

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

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC {numru}
SN {numru}
NN {numru}

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

FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Imatinib Actavis 50 mg kapsuli
imatinib

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

[Actavis logo]

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Imatinib Actavis 100 mg kapsuli iebsin
imatinib

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

24 kapsuli iebsin
48 kapsuli iebsin
60 kapsuli iebsin
96 kapsuli iebsin
120 kapsuli
180 kapsuli iebsin

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Uża biss kif jghidlek it-tabib.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.
Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

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

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Iceland

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

EU/1/13/825/003 24 kapsuli
EU/1/13/825/004 48 kapsuli
EU/1/13/825/019 60 kapsuli
EU/1/13/825/005 96 kapsuli
EU/1/13/825/006 120 kapsuli
EU/1/13/825/007 180 kapsuli

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Imatinib Actavis 100 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

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

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC {numru}
SN {numru}
NN {numru}

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

FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Imatinib Actavis 100 mg capsules
imatinib

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

[Actavis logo]

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Imatinib Actavis 400 mg kapsuli iebsin
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

10 kapsuli iebsin
30 kapsuli iebsin
60 kapsuli iebsin
90 kapsuli iebsin

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA (IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Uża biss kif jgħidlek it-tabib.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

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

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

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Iceland

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

EU/1/13/825/020 10 kapsuli
EU/1/13/825/021 30 kapsuli
EU/1/13/825/022 60 kapsuli
EU/1/13/825/023 90 kapsuli

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Imatinib Actavis 400 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

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

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC {numru}
SN {numru}
NN {numru}

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

FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Imatinib Actavis 400 mg kapsuli
imatinib

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

[Actavis logo]

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Imatinib Actavis 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

Fih lecithin (soya) (E322).
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

10 pilloli miksija b'rita
20 pilloli miksija b'rita
30 pilloli miksija b'rita
60 pilloli miksija b'rita
90 pilloli miksija b'rita
120 pilloli miksija b'rita
180 pilloli miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Uża biss kif jgħidlek it-tabib.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

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

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

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Iceland

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

EU/1/13/825/008 10 pilloli
EU/1/13/825/009 20 pilloli
EU/1/13/825/010 30 pilloli
EU/1/13/825/011 60 pilloli
EU/1/13/825/012 90 pilloli
EU/1/13/825/013 120 pilloli
EU/1/13/825/014 180 pilloli

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Imatinib Actavis 100 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

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

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC {numru}
SN {numru}
NN {numru}

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

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

FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Imatinib Actavis 100 mg pilloli
imatinib

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

[Actavis logo]

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Imatinib Actavis 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

Fih lecithin (soya) (E322).
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

10 pilloli miksija b'rita
30 pilloli miksija b'rita
60 pilloli miksija b'rita
90 pilloli miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

6. TWISSIJA SPECJALI 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) SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Uża biss kif jgħidlek it-tabib.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

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

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

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Iceland

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

EU/1/13/825/015 10 pilloli
EU/1/13/825/016 30 pilloli
EU/1/13/825/017 60 pilloli
EU/1/13/825/018 90 pilloli

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Imatinib Actavis 400 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

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

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC {numru}
SN {numru}
NN {numru}

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

FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Imatinib Actavis 400 mg pilloli
imatinib

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

[Actavis logo]

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Imatinib Actavis 50 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, anki jekk ikollhom 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'inhu Imatinib Actavis u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Imatinib Actavis
3. Kif għandek tiehu Imatinib Actavis
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Imatinib Actavis
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Imatinib Actavis u għalxiex jintuża

Imatinib Actavis huwa medicina li fih is-sustanza attiva imatinib. Din il-medicina taħdem billi tinibixxi t-tkattir ta' ċelloli anormali fil-mard elenkati hawn taħt. Dawn jinkludu ċertu tipi ta' kanċer.

Imatinib Actavis huwa kura għall-:

- **Lewkimja majelojd kronika (*chronic myeloid leukaemia (CML)*).** 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), jibdeu jtkatru mingħajr kontroll.

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

- **Lewkimja limfoblastika akuta b'kromosoma ta' Filadelfja (Ph+ ALL).** Lewkimja hija kanċer taċ-ċelloli bojod. Dawn iċ-ċelloli bojod normalment jgħinu lill-ġisem jiġġieled l-infezzjonijiet. Lewkimja limfoblastika akuta hija forma ta' lewkimja fejn ċertu ċelloli bojod anormali (bl-isem *lymphoblasts*) jibdeu jtkatru mingħajr kontroll. Imatinib Actavis jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelloli.

Imatinib Actavis huwa wkoll kura f'adulti għall-:

- **Mard majelodisplastiku/majeloproliferattiv (MDS/MPD).** Dawn huma grupp ta' mard tad-demem li bihom iċ-ċelluli tad-demem jibdeu jtkatru mingħajr kontroll. Imatinib Actavis jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli f'xi sottotipi ta' dawn il-mard.
- **Sindrome iperezinofilika (*Hypereosinophilic syndrome (HES)*) u/jew Lewkimja eżinofilika kronika (*chronic eosinophilic leukaemia (CEL)*).** Dawn huma mard tad-demem li bihom fit miċ-ċelluli bojod tad-demem (li jissejhu eżinofils) jibdeu jtkatru mingħajr kontroll. Imatinib Actavis jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli f'xi sottotipi ta' dawn il-mard.

- **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** DFSP huwa kanċer tat-tessut ta' taħt il-ġilda li fih xi ċelluli jibdwew jtkatru minghajr kontroll. Imatinib Actavis jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli.

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

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

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

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

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

Tihux Imatinib Actavis

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

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

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 Actavis:

- 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 Actavis jista' jwassa sabiex epatite B jerġa' jiġi attiv, u f'xi każijiet dan jista' jkun fatali. Il-pazjenti ser jiġu ċekkjati bir-reqqa mit-tabib tagħhom għal sinjali ta' din l-infezzjoni qabel ma tibda l-kura.
- jekk ikollok tbenġil, fsada, deni, gheja u konfużjoni meta tiehu Imatinib Actavis, ikkuntattja lit-tabib tiegħek. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' hsara fil-kanali tad-demem magħrufa bhala mikroangjopatija trombotika (TMA - *thrombotic microangiopathy*).

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

Inti tistax tavisabel tiehu ittiv għax-xemx waqt li qed tiehu Imatinib Actavis. Importanti li tgħatti dawk il-partijiet ta' gismek 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 Actavis, għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk iżżid malajr hafna fil-piż. Imatinib Actavis jista' jikkawża ż-żamma ta' fluwidi fil-ġisem tiegħek (żamma severa ta' fluwidi).

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

Tfal u adoloxxenti

Imatinib Actavis huwa wkoll kura għal tfal b'CML. M'hemm esperjenza fi tfal taħt is-sentejn li jsofru b'CML. Hemm esperjenza limitata fit-tfal b'Ph+ ALL u esperjenza limitata hafna fit-tfal b'MDS/MPD, DFSP u HES/CEL.

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

Mediċini oħra u Imatinib Actavis

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

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

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 tieħu din il-mediċina.
- Imatinib Actavis 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 Actavis waqt it-tqala.
- Nisa li jistgħu jorġu tqal għandhom jingħataw parir sabiex jużaw miżuri ta' kontraċezzjoni effettivi meta jkunu qed jirċievu l-kura u għal 15-il ġurnata wara li jintemm it-trattament.
- M'għandekx tredda' meta tkun qed tieħu Imatinib Actavis u għal 15-il ġurnata wara li jintemm it-trattament, minhabba li jista' jagħmel il-ħsara lit-tarbija tiegħek.
- Pazjenti mħassba dwar il-fertilità meta qed jingħataw kura bi Imatinib Actavis għandhom jikkonsultaw mat-tabib tagħhom.

Sewqan u thaddim ta' magni

Int jista' jhossok sturdut/a jew imħeddell/imħeddla jew ikollok vista m'cajpra waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina. Jekk jigrī dan, issuqx jew tuża xi għodod jew magni sakemm thossok aħjar mill-ġdid.

Imatinib Actavis fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kapsula iebes, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tieħu Imatinib Actavis

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

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

Tiqafx milli tieħu Imatinib Actavis sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx biex tagħmel hekk. Jekk int ma tistax tieħu l-mediċina hekk kif ippreskrivhielek it-tabib jew thoss li m'għandekx iktar bżonnha, ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.

Kemm għandek tieħu Imatinib Actavis

Użu fl-adulti

It-tabib għandu jgħidlek eżatt in-numru ta' kapsuli ta' Imatinib Actavis li għandek tieħu.

- Fil-każ li qed tiġi ikkurat għal-CML:

Id-doża tal-bidu tas-soltu hi 600mg li ttiehed bhala 12-il kapsula **darba** kuljum.

It-tabib tiegħek jista' jordnalek doża oġhla jew aktar baxxa jiddependi fuq kif inti tirrispondi għall-kura. Jekk id-doża tiegħek ta' kuljum hija 800 mg (16-il kapsula), għandek tieħu 8 kapsuli filgħodu u 8 kapsuli filgħaxija.

- **Jekk qed tirċievi kura għal Ph+ ALL:**
Id-doża tal-bidu hija 600 mg, li għandha tittiehed bħala 12-il kapsula **darba** kuljum.
- **Jekk qed tirċievi kura għal MDS/MPD:**
Id-doża tal-bidu hija ta' 400 mg, li għandha tittiehed bħala 8 kapsuli **darba** kuljum.
- **Jekk qed tirċievi kura għal HES/CEL:**
Id-doża tal-bidu hija ta' 100 mg, li għandha tittiehed bħala 2 kapsuli **darba** kuljum. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jżid id-doża għal 400 mg, li għandha tittiehed bħala 8 kapsuli **darba** kuljum, skond kif ikun ir-rispons tiegħek għall-kura.
- **Jekk qed tirċievi kura għal DFSP:**
Id-doża hija 800 mg kuljum (16-il kapsula), li għandha tittiehed bħala 8 kapsuli filgħodu u 8 kapsuli filgħaxija.

Użu fit-tfal u fl-adoloxxenti

It-tabib għandu jgħidlek in-numru ta' kapsuli ta' Imatinib Actavis li għandek tagħti lit-tifel jew tifla tiegħek. L-ammont ta' Imatinib Actavis jiddependi mill-kundizzjoni tat-tifel jew tifla, mill-piż u t-tul ta' gismu/gisimha.

Id-doża totali kuljum fit-tfal ma tistax taqbez it-800 mg f'kaz ta' 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 Actavis

- **Hu Imatinib Actavis ma' l-ikel.** Dan jgħinek tipprotegi ruħek minn problemi fl-istonku meta tiehu imatinib.
- **Ibla' l-kapsuli shaħ b'tazza ilma kbira.** Sakemm m'għandekx problemi biex tibra' (eż. fit-tfal), tiftaħ jew tfarrakx il-kapsuli.
- Jekk ma tkunx tista' tibra' l-kapsuli, inti tista' tiftagħhom u titfa' t-trab f'tazza bl-ilma bla gass jew mal-meraq tat-tuffieħ.
- Jekk inti mara tqila jew tista' toħrog tqila u qed tipprova tiftaħ il-kapsuli, għandek toqgħod attenta biex tevita kuntatt mal-gilda jew ma' l-għajnejn u li tigbdu għol-pulmun man-nifs. Għandek taħsel idejk mill-ewwel wara li tiftaħ il-kapsuli.

Kemm iddum tiehu Imatinib Actavis

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

Jekk tiehu Imatinib Actavis aktar milli support

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 Actavis

- Jekk tinsa tiehu doża, hudha hekk kif tiftakar. Madanakollu, jekk ikun kważi wasal il-hin għad-doża ta' wara, aqbez 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

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

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

Komuni hafna (jista' jaffetwa iktar minn pazjent wiehed minn kull 10) **jew komuni** (jista' jaffetwa sa pazjent wiehed minn kull 10):

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

Mhux komuni (jista' jaffetwa sa pazjent wiehed minn kull 100) **jew rari** (jista' jaffetwa sa pazjent wiehed minn kull 1,000):

- Uġiġh f'sidrek, qalb tħabbat b'mod mhux regolari (sinjali ta' disturbi fil-qalb).
- Sogħla, diffikultà fit-tehid tan-nifs jew tweġġa biex tieħu n-nifs (sinjali ta' disturbi fil-pulmun).
- Thoss rasek hafifa, sturdut jew tintilef minn sensik (sinjali ta' pressjoni tad-demmm baxxa).
- Thossok ma tiflaħx (nawsja), b'nuqqas ta' aptit, l-awrina tkun skura, il-ġilda jew għajnejk jisfaru (sinjal ta' disturbi fil-fwied).
- Raxx, ġilda 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' hruq, johorġu l-ponot (sinjali ta' disturbi fil-ġilda).
- Uġiġh qawwi fl-addome, demm fir-rimettar, fl-ippurgar jew fl-awrina, l-ippurgar ikun iswed (sinjali ta' disturbi gastrointestinali).
- Tnaqqis sever f'kemm tagħmel awrina, ihossok bil-għatx (sinjal ta' disturbi fil-kliewi).
- Thossok ma tiflaħx (nawsja) bid-dijarea u bir-rimettar, uġiġh fl-addome jew deni (sinjali ta' disturbi fl-imsaren).
- Uġiġh ta' ras qawwi, dgħufija jew paralizi tar-riglejn u d-dirġajn jew il-wiċċ, tbatu biex titkellem, telf mis-sensi f'salt wiehed (sinjali ta' disturbi tas-sistema nervuża bħall-fsada jew nefha fl-għadam tar-ras/fil-moħħ).
- Ġilda pallida, thoss l-gheja u qtugh ta' nifs u jkollok awrina skura (sinjali ta' livelli baxxi ta' ċelluli ħomor tad-demmm).
- Uġiġh f'għajnejk, jew il-vista tieghek tmur lura, fsada fl-għajnejn.
- Uġiġh f'genbek jew tbatu biex tmmxi.
- Swaba ta' saqajk u ta' jdek innemnim jew keshin (sinjali tas-sindrome ta' Raynaud).
- Infjammazzjoni f'daqqa tal-ġilda u ħmura (sinjali ta' infezzjoni fil-ġilda msejħa ċellulite).
- Tbatija biex tisma'.
- Dgħufija fil-muskoli u spażmi b'ritmu tal-qalb anormali (sinjali ta' bidla fl-ammont ta' potassium fid-demmm tieghek).
- Tbegil.
- Uġiġh fl-istonku u jhossok ma tiflaħx (nawsja).
- Spażmi fil-muskoli bid-deni, awrina hamra fil-kannella, uġiġh jew dgħufija fil-muskoli tieghek (sinjali ta' disturb fil-muskoli).
- Uġiġh pelviku xi kultant flimkien ma' nawżea u rimettar bi fsada vaġinali mhux mistennija, sensazzjoni ta' sturdament jew ħass ħażin minħabba tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm (sinjali ta' disturb fl-ovarji jew fil-ġuf tieghek).
- Nawsja, qtugh ta' nifs, taħbit tal-qalb irregolari, awrina mċajpra, gheja u/jew skumdità fil-ġogi b'raba ma' riżultati tal-laboratorju mhux normali (eż. livelli għoljin ta' potassju, aċidu uriku u kalċju fid-demmm u livelli baxxi ta' fosfru).
- Emboli fil-vini ż-żgħar (mikroangjopatija trombotika).

Mhux magħruf (frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli):

- Il-kombinazzjoni ta' raxx qawwi u mifruq, li thossok ma tiflaħx, deni, livell għoli ta' ċerti ċelloli bojod tad-demmm jew ġilda jew għajnejn sofor (sinjali ta' suffejra) ma' qtugh ta' nifs, uġiġh fis-sider / skonfort, tnaqqis sever tal-awrina u thossok bil-għatx eċċ (sinjali marbuta mal-kura tar-reazzjoni allergika).

- Insuffiċjenza kronika tal-kliwi.
- 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, **ghid lit-tabib tieghek minnufih.**

Effetti sekondarji ohra jistghu jinkludu:

Komuni hafna (jista' jaffetwa iktar minn pazjent wiehed minn kull 10):

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

Jekk xi wiehed minn dawn l-effetti jkunu severi, **ghid lit-tabib tieghek.**

Komuni (jista' jaffetwa sa pazjent wiehed 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.
- Uġiġh jew nefħa 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 nefħa fil-ġogi.
- Ħalq xott, ġilda xotta jew l-għajn tinħass xotta.
- Żieda jew tnaqqis fis-sensittività tal-ġilda.
- Fwawar tas-šhana, dehxiyet jew ħruq ta' għaraq matul il-lejl.

Jekk xi wiehed minn dawn l-effetti ikunu severi, **ghid lit-tabib tieghek.**

Mhux magħruf (il-frekwenza ma tistax tiġi smata mid-dejta disponibbli):

- Ħmura u/jew nefħa tal-pala tal-idejn u tal-qieġh tas-saqajn li magħhom jista' jkollok sensazzjoni ta' tingiż u uġiġh ta' ħruq.
- Feriti juġġħu u/jew bl-inafet fil-ġilda.
- Dewmien fir-rata li biha tfal u zġhażagħ jikbru.

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Imatinib Actavis

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

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

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Imatinib Actavis

- Is-sustanza attiva hi imatinib (bħala mesilate). Kull kapsula fiha 50 mg imatinib (bħal mesilate).
- Is-sustanzi l-oħra huma: Kontenut tal-kapsula: microcrystalline cellulose, copovidone, crospovidone, sodium stearyl fumarate, silica (colloidal hydrophobe u colloidal anhydrous). Qoxra tal-kapsula: hypromellose, titanium dioxide (E171), yellow iron oxide (E172). Inka ta' l-istampar: shellac, black iron oxide (E172), propylene glycol, ammonia solution, potassium hydroxide.

Kif jidher Imatinib Actavis u l-kontenut tal-pakkett

Kapsula iebesha b' għatu isfar ċar u korp isfar ċar immarkat b' 50 mg bl-inka sewda. Il-kapsula fiha trab isfar ċar.

Qisien tal-pakketti:

Il-kapsuli huma fornuti f'pakketti bil-folji tal-aluminju li fihom 30 jew 90 kapsula.

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

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78,
Hafnarfjörður
Iceland

II-Manifattur

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
Bucharest
Romania

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, 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

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland
ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti
UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα
Specifar A.B.E.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
Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

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)
Accord Healthcare Ireland Ltd.
Ireland
Tel: +353 214619040

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 <http://www.ema.europa.eu>

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

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

1. X'inhu Imatinib Actavis u għalxiex jintuża

Imatinib Actavis huwa medicina li fih is-sustanza attiva imatinib. Din il-medicina taħdem billi tinibixxi t-tkattir ta' ċelloli anormali fil-mard elenkati hawn taħt. Dawn jinkludu ċertu tipi ta' kanċer.

Imatinib Actavis huwa kura għall-:

- **Lewkimja majelojd kronika (*chronic myeloid leukaemia (CML)*).** Il-lewkemja hija kanċer taċ-ċelloli bojod tad-demmm. 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), jibdeu jtkatru mingħajr kontroll.

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

- **Lewkimja limfoblastika akuta b'kromosoma ta' Filadelfja (Ph+ ALL).** Lewkimja hija kanċer taċ-ċelloli bojod. Dawn iċ-ċelloli bojod normalment jgħinu lill-ġisem jiġġieled l-infezzjonijiet. Lewkimja limfoblastika akuta hija forma ta' lewkimja fejn ċertu ċelloli bojod anormali (bl-isem *lymphoblasts*) jibdeu jtkatru mingħajr kontroll. Imatinib Actavis jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelloli.

Imatinib Actavis huwa wkoll kura f'adulti għall-:

- **Mard majelodisplastiku/majeloproliferattiv (MDS/MPD).** Dawn huma grupp ta' mard tad-demmm li bihom iċ-ċelluli tad-demmm jibdeu jtkatru mingħajr kontroll. Imatinib Actavis jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli f'xi sottotipi ta' dawn il-mard.
- **Sindrome iperezinofilika (*Hypereosinophilic syndrome (HES)*) u/jew Lewkimja ezinofilika kronika (*chronic eosinophilic leukaemia (CEL)*).** Dawn huma mard tad-demmm li bihom fitit miċ-ċelluli bojod tad-demmm (li jissejhu ezinofils) jibdeu jtkatru mingħajr kontroll. Imatinib Actavis jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli f'xi sottotipi ta' dawn il-mard.

- **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** DFSP huwa kanċer tat-tessut ta' taħt il-ġilda li fih xi ċelluli jibdwew jtkattru minghajr kontroll. Imatinib Actavis jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli.

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

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

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

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

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

Tihux Imatinib Actavis

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

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

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 Actavis:

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

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

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

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

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

Tfal u adoloxenti

Imatinib Actavis huwa wkoll kura għal tfal b'CML. M'hemm esperjenza fi tfal taħt is-sentejn li jsofru b'CML. Hemm esperjenza limitata fit-tfal b'Ph+ ALL u esperjenza limitata hafna fit-tfal b'MDS/MPD, DFSP u HES/CEL.

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

Mediċini oħra u Imatinib Actavis

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

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

Tqala, treddiġ u fertilità

- Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.
- Imatinib Actavis 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 Actavis waqt it-tqala.
- Nisa li jistgħu jorġu tqal għandhom jingħataw parir sabiex jużaw miżuri ta' kontraċezzjoni effettivi meta jkunu qed jirċievu l-kura u għal 15-il ġurnata wara li jintemm it-trattament.
- M'għandekx tredda' meta tkun qed tieħu Imatinib Actavis u għal 15-il ġurnata wara li jintemm it-trattament, minhabba li jista' jagħmel il-ħsara lit-tarbija tiegħek.
- Pazjenti mħassba dwar il-fertilità meta qed jingħataw kura bi Imatinib Actavis għandhom jikkonsultaw mat-tabib tagħhom.

Sewqan u thaddim ta' magni

Int jista' jhossok sturdut/a jew imħeddle/imħeddla jew ikollok vista m'cajpra waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina . Jekk jigrī dan, issuqx jew tuża xi għodod jew magni sakemm thossok aħjar mill-ġdid.

Imatinib Actavis fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kapsula iebes, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tieħu Imatinib Actavis

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

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

Tiqafx milli tieħu Imatinib Actavis sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx biex tagħmel hekk. Jekk int ma tistax tieħu l-mediċina hekk kif ippreskrivhielek it-tabib jew thoss li m'għandekx iktar bżonnha, ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.

Kemm għandek tieħu Imatinib Actavis

Użu fl-adulti

It-tabib għandu jgħidlek eżatt in-numru ta' kapsuli ta' Imatinib Actavis li għandek tieħu.

- Jekk qed tiġi ikkurat għal CML:

Id-doża tal-bidu tas-soltu hi 600mg li ttieħed bħala 6 kapsuli **darba** kuljum.

It-tabib tiegħek jista' jordnalek doża oġhla jew aktar baxxa jiddependi fuq kif inti tirrispondi għall-kura. Jekk id-doża tiegħek ta' kuljum hija 800 mg (8 kapsuli), għandek tiehu 4 kapsuli filgħodu u 4 kapsuli filgħaxija.

- **Jekk qed tirċievi kura għal Ph+ 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 ta' 100 mg, li għandha tittiehed bħala 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-adolesxenti

It-tabib għandu jgħidlek in-numru ta' kapsuli ta' Imatinib Actavis li għandek taqti lit-tifel jew tifla tiegħek. L-ammont ta' Imatinib Actavis jiddependi mill-kundizzjoni tat-tifel jew tifla, mill-piż u t-tul ta' gismu/gisimha.

Id-doża totali kuljum fit-tfal ma tistax taqbez it-800 mg fil-kaz ta' CML u 600 mg b'Ph+ALL. Il-kura tista' tingħata lit-tifel jew tifla tiegħek f' darba kuljum jew mkeġla tinqasam f' darbtejn (nofs filgħodu u nofs filgħaxija).

Meta u kif għandek tiehu Imatinib Actavis

- **Hu Imatinib Actavis ma' l-ikel.** Dan jgħinek tiproteġi ruħek minn problemi fl-istonku meta tiehu imatinib.
- **Ibla' l-kapsuli shaħ b'tazza ilma kbira.** Sakemm m'għandekx problemi biex tibra' (eż. fit-tfal), tiftaħ jew tfarrakx il-kapsuli.
- Jekk ma tkunx tista' tibra' l-kapsuli, inti tista' tiftagħhom u titfa' t-trab f'tazza bl-ilma bla gass jew mal-meraq tat-tuffieħ.
- Jekk inti mara tqila jew tista' tohrog tqila u qed tipprova tiftaħ il-kapsuli, għandek toqgħod attenta biex tevita kunfatti mal-gilda jew ma' l-għajnejn u li tiġbdu ġol-pulmun man-nifs. Għandek taħsel idejך mill-ewwel wara li tiftaħ il-kapsuli.

Kemm iddum tiehu Imatinib Actavis

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

Jekk tiehu Imatinib Actavis aktar milli suppost

Jekk biżżejjed 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 Actavis

- Jekk tinsa tiehu doża, ħudha hekk kif tiftakar. Madanakollu, jekk ikun kważi wasal il-ħin għad-doża ta' wara, aqbez 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 sekundarji possibbli

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

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

Komuni hafna (jista' jaffetwa iktar minn pazjent wiehed minn kull 10) **jew komuni** (jista' jaffetwa sa pazjent wiehed minn kull 10):

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

Mhux komuni (jista' jaffetwa sa pazjent wiehed minn kull 100) **jew rari** (jista' jaffetwa sa pazjent wiehed minn kull 1,000):

- Uġigh 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 ħafifa, sturdut jew tintilef minn sensik (sinjali ta' pressjoni tad-demmm baxxa).
- Thossok ma tiflaħx (nawsja), b'nuqqas ta' aptit, l-awrina tkun skura, il-ġilda jew għajnejk jisfaru (sinjal ta' disturbi fil-fwied).
- Raxx, ġilda ħamra bin-nuffati fuq ix-xofftejn, għajnejk, il-ġilda jew il-halq, ġilda titqaxxar, deni, dbabar ħomor jew vjola mgħollija fil-ġilda, ħakk, sensazzjoni ta' ħruq, joħorġu l-ponot (sinjali ta' disturbi fil-ġilda).
- Uġigh qawwi fl-addome, demm fir-rimettar, fl-ippurgar jew fl-awrina, l-ippurgar ikun iswed (sinjali ta' disturbi gastrointestinali).
- Tnaqqis sever f'kemm tagħmel awrina, iħossok bil-ġhatx (sinjal ta' disturbi fil-kliewi).
- Thossok ma tiflaħx (nawsja) bid-dijarea u bir-rimettar, uġigh fl-addome jew deni (sinjali ta' disturbi fl-imsaren).
- Uġigh ta' ras qawwi, dgħufija jew paralizi tar-riglejn u d-dirġħajn jew il-wiċċ, tbatu biex titkellem, telf mis-sensi f'salt wiehed (sinjali ta' disturbi tas-sistema nervuża bħall-fsada jew nefħa fl-ġhadam tar-ras fil-moħħ).
- Ġilda pallida, thoss l-għeja u qtugh ta' nifs u jkollok awrina skura (sinjali ta' livelli baxxi ta' ċelluli ħomor tad-demmm).
- Uġigh f'għajnejk, jew il-vista tiegħek tmur lura, fsada fl-għajnejk.
- Uġigh f'ġenbek jew tbatu biex timxi.
- Swaba ta' saqajk u ta' jdejk imnemnim jew keshin (sinjali tas-sindrome ta' Raynaud).
- Infjammazzjoni f'daqqa tal-ġilda u ħmura (sinjali ta' infezzjoni fil-ġilda msejħa ċellulite).
- Tbatija biex tisma'.
- Dgħufija fil-muskoli u spażmi b'ritmu tal-qalb anormali (sinjali ta' bidla fl-ammont ta' potassium fid-demmm tiegħek).
- Tbenġil.
- Uġigh fl-istonku u jħossok ma tiflaħx (nawsja).
- Spażmi fil-muskoli bid-deni, awrina ħamra fil-kannella, uġigh jew dgħufija fil-muskoli tiegħek (sinjali ta' disturb fil-muskoli).
- Uġigh pelviku xi kultant flimkien ma' nawżea u rimettar bi fsada vaginali mhux mistennija, sensazzjoni ta' sturdament jew ħass ħażin minħabba tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm (sinjali ta' disturb fl-ovarji jew fil-ġuf tiegħek).
- Nawsja, qtugh ta' nifs, taħbit tal-qalb irregolari, awrina mċajpra, għeja u/jew skumdità fil-ġogi b'rabta ma' riżultati tal-laboratorju mhux normali (eż. livell għoli ta' potassju, aċidu uriku u kalċju fid-demmm u livelli baxxi ta' fosfru).
- Emboli fil-vini ż-żgħar (mikroangjopatija trombotika).

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

- Il-kombinazzjoni ta' raxx qawwi u mifruq, li thossok ma tiffлах, deni, livell għoli ta' ċerti ċelloli bojod tad-demem jew ġilda jew għajnejn sofor (sinjali ta' suffeġra) ma' qtugħ ta' nifs, uġiġ fis-sider / skonfort, tnaqqis sever tal-awrina u thossok bil-għatx eċċ (sinjali marbuta mal-kura tar-reazzjoni allergika).
- Insuffiċjenza 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 oħra jistgħu jinkludu:

Komuni hafna (jista' jaffetwa iktar minn pazjent wiehed minn kull 10):

- Uġiġ ta' ras jew iħossok għajjen/a.
- Tqalligħ (nawsja), iħossok ma tiffлах (rimettar), dijarrea jew indigistjoni.
- Raxx.
- Bugħawwieġ, uġiġ fil-muskoli, fil-ġogi jew fl-għadam, waqt li qed tieħu t-trattament b'imatinib jew wara li tkun waqaft tieħu imatinib.
- Nefħa fl-għajnejn jew fl-għekiesi.
- Żieda fil-piż.

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

Komuni (jista' jaffetwa sa pazjent wiehed minn kull 10):

- Anoressija, nuqqas fil-piż jew tibdil fis-sens tat-toġħma.
- Thossok sturdut jew mingħajr saħħa.
- Diffikultà biex torqod (insomnja).
- Żieda fid-dmugħ bil-ħakk, ħmura u nefħa (konguntivite), għajnejn idemmghu jew viżjoni mċajpra.
- Tinfaraġ.
- Uġiġ jew nefħa fl-addome, gass fl-iħonku hruq ta' stonku jew stitikezza.
- Ĥakk.
- Jiħfieflek jew jaqalek xagħrek b'mod mhux tas-soltu.
- Tnemnim tal-idejn jew is-saqajn.
- Ulċeri fil-ħalq.
- Uġiġ u nefħa fil-ġogi.
- Ĥalq xott, ġilda xotta jew l-għajn tinħass xotta.
- Żieda jew tnaqqis fis-sensittività tal-ġilda.
- Fwawar tas-ħana, deħxiet jew hruq ta' għaraq matul il-lejl.

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

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

- Ĥmura u jew nefħa tal-pala tal-idejn u tal-qieġħ tas-saqajn li magħhom jista' jkollok sensazzjoni ta' tingiż u uġiġ ta' hruq.
- Feriti juġġħu u/jew bl-inafet fil-ġilda.
- Dewmien fir-rata li biha tfal u žgħażaġħ 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-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mħuwieħ elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Imatinib Actavis

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

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

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Imatinib Actavis

- Is-sustanza attiva hi imatinib (bħala mesilate). Kull kapsula fiha 50 mg imatinib (bħal mesilate).
- Is-sustanzi l-oħra huma: Kontenut tal-kapsula: microcrystalline cellulose, copovidone, crospovidone, sodium stearyl fumarate, silica (colloidal hydrophobe u colloidal anhydrous). Qoxra tal-kapsula: hypromellose, titanium dioxide (E171), yellow iron oxide (E172). Inka ta' l-istampar: shellac, black iron oxide (E172), propylene glycol, ammonia solution, potassium hydroxide.

Kif jidher Imatinib Actavis u l-kontenut tal-pakkett

Kapsula iebsa b' għatu orangjo ċar u korp orangjo ċar immarkat b' 100 mg bl-inka sewda.

Il-kapsula fiha trab isfar ċar.

Qisien tal-pakketti:

Il-kapsuli huma fornuti f'pakketti bil-folji tal-aluminju ta' 24, 48, 60, 96, 120 jew 180 kapsuli.

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

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78,
Hafnarfjörður
Iceland

Il-Manifattur

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
Bucharest
Romania

Għal kull taġrif dwar din il-mediċina, 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

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.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

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

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)

Accord Healthcare Ireland Ltd.
Ireland
Tel: +353 214619040

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Imatinib Actavis 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, anki jekk ikollhom 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 Actavis u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Imatinib Actavis
3. Kif għandek tiehu Imatinib Actavis
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Imatinib Actavis
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Imatinib Actavis u għalxiex jintuża

Imatinib Actavis huwa medicina li fih is-sustanza attiva imatinib. Din il-medicina taħdem billi tinibixxi t-ktattir ta' ċelloli anormali fil-mark elenkat li isfel. Dawn jinkludu ċerti tipi ta' kanċer.

Imatinib Actavis huwa kura għal:

- **Lewkimja majelojd kronika (CML).** Il-lewkemja hija kanċer taċ-ċelloli bojod tad-demmm. Dawn iċ-ċelloli bojod issoltu jgħinu lill-ġisem biex jiġġieled l-infezzjonijiet. Lewkimja majelojd kronika hija forma ta' lewkimja fejn iċ-ċelloli bojod (li jissejhu majelojd), jibdedw jtkattru mingħajr kontroll.

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

- **Lewkemija limfoblastika akuta pożittiva għall-kromosomu Philadelphia (Ph+ ALL).** Lewkemija hija kanċer taċ-ċelluli bojod tad-demmm. Dawn iċ-ċelloli bojod issoltu jgħinu lill-ġisem jiġġieled l-infezzjoni. Lewkemija limfoblastika akuta hija forma ta' lewkimja li fiha ċerti ċelluli bojod anormali (magħrufin bħala limfoblasti) li jibdedw jikbru mingħajr kontroll. Imatinib Actavis jinibixxi t-ktabbir ta' dawn iċ-ċelluli.

Imatinib Actavis huwa wkoll kura f'adulti għall-:

- **Mard majelodisplastiku/majeloproliferattiv (MDS / MPD).** Dawn huma grupp ta' mard tad-demmm li fihom xi ċelluli tad-demmm jibdedw jikbru mingħajr kontroll. Imatinib Actavis jinibixxi t-ktabbir ta' dawn iċ-ċelluli f' ċertu sottotip ta' dan il-mard.
- **Sindrome iperezinofilika (HES) u / jew lewkimja eosinofilika kronika (CEL).** Dawn huma mard tad-demmm li fihom xi ċelluli tad-demmm (bl-isem eosinofili) jibdedw jikbru mingħajr kontroll. Imatinib Actavis jinibixxi t-ktabbir ta' dawn iċ-ċelluli f' ċertu sottotip ta' dan il-mard.

- **Protuberans Dermatofibrosarcoma (DFSP)**. DFSP huwa kanċer tat-tessut taħt il-ġilda li fih xi ċelluli jibdeu jikbru minghajr kontroll. Imatinib Actavis jinibixxi t-tkabbir ta' dawn iċ-ċelluli.

Fil-bqija ta' dan il-fuljett, se nużaw l-abbrevjazzjonijiet meta wieħed jitkellem dwar dan il-mard.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jaħdem Imatinib Actavis jew għala din il-medicina giet ordnata lilek, staqsi lit-tabib tiegħek.

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

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

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

Tihux Imatinib Actavis

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

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

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 Actavis:

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

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

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

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

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

Tfal u adoloxenti

Imatinib Actavis huwa wkoll kura għal tfal b'CML. M'hemmx esperjenza fi tfal taħt is-sentejn li jsofru b'CML. Hemm esperjenza limitata fi tfal b' Ph+ ALL u hemm esperjenza limitata hafna fi tfal b'MDS/MPD, DFSP u HES/CEL.

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

Mediċini oħra u Imatinib Actavis

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

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

Tqala, treddiġ u fertilità

- Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.
- Imatinib Actavis 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 Actavis waqt it-tqala.
- Nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jingħataw parir sabiex jużaw miżuri ta' kontraċezzjoni effettivi meta jkunu qed jirċievu l-kura u għal 15-il ġurnata wara li jintemm it-trattament.
- M'għandekx tredda' meta tkun qed tieħu Imatinib Actavis u għal 15-il ġurnata wara li jintemm it-trattament, minhabba li jista' jagħmel il-ħsara lit-tarbija tiegħek.
- Pazjenti mħassba dwar il-fertilità meta qed jingħataw kura bi Imatinib Actavis għandhom jikkonsultaw mat-tabib tagħhom.

Sewqan u thaddim ta' magni

Int jista' jħossok sturdut/a jew imħeddlel/imħeddla jew ikollok vista m'cajpra waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina. Jekk jigrī dan,, issuqx jew tuża xi għodod jew magni sakemm thossok aħjar mill-ġdid.

Imatinib Actavis fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kapsula iebes, jiġifieri essenzjalment 'ħieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tieħu Imatinib Actavis

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

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

Tiqafx milli tieħu Imatinib Actavis sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx biex tagħmel hekk. Jekk int ma tistax tieħu l-mediċina hekk kif ippreskrivhielek it-tabib jew thoss li m'għandekx iktar bżonnha, ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.

Kemm għandek tieħu Imatinib Actavis

Użu fl-adulti

It-tabib għandu jgħidlek eżatt in-numru ta' kapsuli ta' Imatinib Actavis li għandek tieħu.

- Jekk qed tiġi ikkurat għall-CML:

Id-doża tal-bidu tas-soltu hi 600mg li ttieħed bhala kapsula waħda ta' 400 mg u 2 kapsuli ta 100 mg darba kuljum.

It-tabib tiegħek jista' jordnalek doża oghla jew aktar baxxa jiddependi fuq kif inti tirrispondi għall-kura. Jekk id-doża tiegħek ta' kuljum hija 800 mg (2 kapsuli), għandek tiehu kapsula waħda filgħodu u t-tieni kapsula filgħaxija.

- **Jekk qed tiġi ikkurat għall-Ph+ ALL:**
Id-doża tal-bidu hi 600mg li ttiehed bhala kapsula waħda ta' 400 mg u 2 kapsuli ta' 100 mg **darba** kuljum.
- **Jekk qed tiġi ikkurat għall-MDS/MPD:**
Id-doża tal-bidu hi 400mg li ttiehed bhala kapsula waħda **darba** kuljum.
- **Jekk qed tiġi ikkurat għall-HES/CEL:**
Id-doża tal-bidu hi 100mg, li ttiehed bhala kapsula waħda ta' 100 mg **darba** kuljum. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jzid id-doża għall-400mg, li ttiehed bhala kapsula waħda ta' 400mg **darba** kuljum, u jiddependi fuq kif tirrispondi għat-trattament.
- **Jekk qed tiġi ikkurat għall-DFSP:**
Id-doża hi 800mg kuljum (2 kapsuli), li jittiehdu bhala kapsula waħda filgħodu u it-tieni kapsula filgħaxija.

Użu fit-tfal u fl-adoloxxenti

It-tabib għandu jgħidlek in-numru ta' kapsuli ta' Imatinib Actavis li għandek tagħti lit-tifel jew tifla tiegħek. L-ammont ta' Imatinib Actavis 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 f' CML u 600 mg b'Ph+ALL. Il-kura tista'+ALLjum fit-tfal ma tistax taqbeż it-800 mg f' CML is li għandek tagħti lit-tifel jew tinofs filgħodu u nofs filgħaxija).

Meta u kif għandek tiehu Imatinib Actavis

- **Hu Imatinib Actavis ma' l-ikel.** Dan jgħinek tipproteġi ruħek minn problemi fl-istonku meta tiehu Imatinib Actavis.
- **Ibla' l-kapsuli shah b'tazza ilma kbira.** Sakemm m'għandekx problemi biex tibra' (eż. fit-tfal), tiftaħ jew tfarrakx il-kapsuli.
- Jekk ma tkunx tista' tibra' l-kapsuli, inti tista' tiftagħhom u titfa' t-trab f' tazza bl-ilma bla gass jew mal-meraq tat-tuffieħ.
- Jekk inti mara tqila jew tista' tohrog tqila u qed tipprova tiftaħ il-kapsuli, għandek toqgħod attenta biex tevita kunjatt mal-ġilda jew ma' l-għajnejn u li tigbdu ġol-pulmun man-nifs. Għandek taħsel idejk mill-ewwel wara li tiftaħ il-kapsuli.

Kemm iddum tiehu Imatinib Actavis

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

Jekk tiehu Imatinib Actavis aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu Imatinib Actavis

- Jekk tinsa tiehu doża, ħudha 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 sekundarji possibbli

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

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

Komuni hafna (jista' jaffetwa iktar minn pazjent wiehed minn kull 10) **jew komuni** (jista' jaffetwa sa pazjent wiehed minn kull 10):

- Zieda tal-piż f'daqqa. Il-kura b' Imatinib Actavis tista' tikkawża lill-gismek iżomm l-ilma (żamma severa ta' fluwidi).
- Sinjali ta' infezzjoni bhal deni, tkexkix ta' bard qawwi, uġigh fil-grizmejn jew ulċeri fil-halq. Imatinib Actavis jista' jnaqqaslek in-numru ta' ċelluli tad-demmm bojod għalhekk int jista' jaqbddek infezzjonijiet iktar faċilment.
- Jekk ikollok fsada mhux mistennija jew titbengiel (mingħajr ma tkun wegġajt lilek innifsek qabel).
- Emboli fil-vini ż-żgħar (mikroangjopatija trombotika).

Mhux komuni (jista' jaffetwa sa pazjent wiehed minn kull 100) **jew rari** (jista' jaffetwa sa pazjent wiehed minn kull 1,000):

- Uġigh f'sidrek, qalb tħabbat b'mod mhux regolari (sinjali ta' disturbi fil-qalb).
- Soghla, diffikultà fit-tehid tan-nifs jew twegġa biex tiehu n-nifs (sinjali ta' disturbi fil-pulmun).
- Thoss rasek hafifa, sturdut jew tintilef minn sensik (sinjali ta' pressjoni tad-demmm baxxa).
- Thossok ma tiflaħx (nawsja), b'nuqqas ta' aptit, l-awrina tkun skura, il-gilda jew għajnejk jisfaru (sinjal ta' disturbi fil-fwied).
- Raxx, gilda hamra bin-nuffati fuq ix-xofftejn, għajnejn, il-gilda jew il-halq, gilda titqaxxar, deni, dbabar ħomor jew vjola mghollija fil-gilda, ħakk, sensazzjoni ta' ħruq, johorġu l-ponot (sinjali ta' disturbi fil-gilda).
- Uġigh qawwi fl-addome, demm fir-rimettar, fl-ippurgar jew fl-awrina, l-ippurgar ikun iswed (sinjali ta' disturbi gastrointestinali).
- Tnaqqis sever f'kemmm tagħmel awrina, iħossok bil-għatx (sinjal ta' disturbi fil-kliewi).
- Thossok ma tiflaħx (nawsja) bid-difarea u bir-rimettar, uġigh fl-addome jew deni (sinjali ta' disturbi fl-imsaren).
- Uġigh ta' ras qawwi, dgħuffija jew paralizi tar-riglejn u d-dirġhajjn jew il-wiċċ, tbatu biex titkellem, telf mis-sensi f'salt wiehed (sinjali ta' disturbi tas-sistema nervuża bhal fsada jew nefha fil-kranju / moħħ).
- Gilda pallida, thoss l-gheja u qtugh ta' nifs u jkollok awrina skura (sinjali ta' livelli baxxi ta' ċelluli ħomor tad-demmm).
- Uġigh f'għajnejk jew il-vista tiegħek tmur lura, fsada fl-għajnejn.
- Uġigh f'genbok jew tbatu biex timxi.
- Swaba ta' saqajk u ta' jdejk immemnim jew keshin (sinjali tas-sindrome ta' Raynaud).
- Infjammazzjoni f'daqqa tal-gilda u ħmura (sinjali ta' infezzjoni fil-gilda msejħa ċellulite).
- Tbatija biex tisma'.
- Dgħjufija fil-muskoli u spażmi b'ritmu tal-qalb anormali (sinjali ta' bidla fl-ammont ta' potassium fid-demmm tiegħek).
- Tbenġil.
- Uġigh fl-istonku u jħossok ma tiflaħx (nawsja).
- Spażmi fil-muskoli bid-deni, awrina hamra fil-kannella, uġigh jew dgħjufija fil-muskoli tiegħek (sinjali ta' disturb fil-muskoli).
- Uġigh pelviku xi kultant flimkien ma' nawżea u rimettar bi fsada vaginali mhux mistennija, sensazzjoni ta' sturdament jew ħass ħażin minħabba tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm (sinjali ta' disturb fl-ovarji jew fil-guf tiegħek).
- Nawsja, qtugh ta' nifs, taħbit tal-qalb irregolari, awrina mċajpra, gheja u/jew skumdità fil-gogi b'rabta ma' riżultati tal-laboratorju mhux normali (eż. Livelli għoljin ta' potassju, acidu uriku u kalċju fid-demmm u livelli baxxi ta' fosfru).

Mhux maghruf (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli):

- Il-kombinazzjoni ta' raxx qawwi u mifruq, thossok ma tiflahx, deni, livell għoli ta' ċerti ċelluli bojod tad-demem jew ġilda jew għajnejk sofor (sinjali ta' suffejra) ma' qtugh ta' nifs, uġiġh fis-sider/skonfort, tnaqqis sever tal-awrina u thossok bil-għatx eċċ (sinjali ta' reazzjoni allergika marbuta 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 wiehed minn dawn t'hawn fuq, **għid lit-tabib tiegħek minnufih.**

Effetti sekondarji ohra jistghu jinkludu:

Komuni hafna (jista' jaffetwa iktar minn pazjent wiehed minn kull 10):

- Uġiġh ta' ras jew iħossok għajjen/a.
- Tqalliġh (nawsja) ,iħossok ma tiflahx (rimettar), dijarrea jew indigiġstjoni.
- Raxx.
- Bughawwieġ, uġiġh fil-muskoli, fil-ġogi jew fl-għadam, waqt li qed tiehu t-trattament b'imatinib jew wara li tkun waqaft tiehu imatinib
- Nefha fl-għajnejn jew fl-għekiesi.
- Żieda fil-piż.

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

Komuni (jista' jaffetwa sa pazjent wiehed minn kull 10):

- Anoreġsija, 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 nefha (konguntivite), għajnejn idemmghu jew viżjoni mċajpra.
- Tinfaraġ.
- Uġiġh jew nefha fl-addome, gass fl-iħonku hruq ta' stonku jew stitikezza.
- Ĥakk.
- Jiħfieflek jew jaqalek xagħrek b'mod mhux tas-soltu.
- Tnemnim tal-idejn jew is-saqajn.
- Ulċeri fil-ħalq.
- Uġiġh u nefha fil-ġogi.
- Ĥalq xott, ġilda xotta jew l-għajn tinħass xotta.
- Żieda jew tnaqqis fis-sensittività tal-ġilda.
- Fwawar tas-shana, dehxiat jew hruġ ta' għaraq matul il-lejl.

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

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

- Ĥmura u/jew nefha tal-pala tal-idejn u tal-qieġh tas-saqajn li magħhom jista' jkollok sensazzjoni ta' tingiż u uġiġh ta' hruq.
- Feriti juġġhu u/jew bl-inafet fil-ġilda.
- Dewmien fir-rata li biha tfal u žgħażaġħ 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, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mħuwieħ elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Imatinib Actavis

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

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

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Imatinib Actavis

- Is-sustanza attiva hi imatinib (bħala mesilate). Kull kapsula fiha 50 mg imatinib (bħal mesilate).
- Is-sustanzi l-oħra huma: Kontenut tal-kapsula: microcrystalline cellulose, copovidone, crospovidone, sodium stearyl fumarate, silica (colloidal hydrophobic u colloidal anhydrous). Qoxra tal-kapsula: hypromellose, titanium dioxide (E171), yellow iron oxide (E172), red iron oxide (E172), black iron oxide (E172). Inka ta' l-istampar: shellac glaze-45%, black iron oxide (E172), propylene glycol, ammonium hydroxide 28%.

Kif jidher Imatinib Actavis u l-kontenut tal-pakkett

Kapsula iebsa b' għatu u korp orangjo opak immarkat b' 400 mg bl-inka sewda.

Il-kapsula fiha trab isfar ċar.

Qisien tal-pakketti:

Il-kapsuli huma fornuti f'pakketti bil-folji tal-aluminjium ta' 10, 30, 60 jew 90 kapsuli.

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

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78,
Hafnarfjörður
Iceland

II-Manifattur

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
Bucharest
Romania

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, 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

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.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

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

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)

Accord Healthcare Ireland Ltd.
Ireland
Tel: +353 214619040

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Imatinib Actavis 100 mg pilloli miksjija 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, anki jekk ikollhom 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'inhu Imatinib Actavis u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Imatinib Actavis
3. Kif għandek tiehu Imatinib Actavis
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Imatinib Actavis
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Imatinib Actavis u għalxiex jintuża

Imatinib Actavis huwa medicina li fih is-sustanza attiva imatinib. Din il-medicina taħdem billi tinibixxi t-tkattir ta' ċelloli anormali fil-mard elenkati hawn taħt. Dawn jinkludu ċertu tipi ta' kanċer.

Imatinib Actavis huwa kura għall:-

- **Lewkimja majelojd kronika (*chronic myeloid leukaemia (CML)*).** Il-lewkemja hija kanċer taċ-ċelloli bojod tad-demmm. 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), jibdeu jtkatru mingħajr kontroll.

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

- **Lewkimja limfoblastika akuta b'kromosoma ta' Filadelfja (Ph+ ALL).** Lewkimja hija kanċer taċ-ċelloli bojod. Dawn iċ-ċelloli bojod normalment jgħinu lill-ġisem jiġġieled l-infezzjonijiet. Lewkimja limfoblastika akuta hija forma ta' lewkimja fejn ċertu ċelloli bojod anormali (bl-isem *lymphoblasts*) jibdeu jtkatru mingħajr kontroll. Imatinib Actavis jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelloli.

Imatinib Actavis huwa wkoll kura f'adulti għall:-

- **Mard majelodisplastiku/majeloproliferattiv (MDS/MPD).** Dawn huma grupp ta' mard tad-demmm li bihom iċ-ċelluli tad-demmm jibdeu jtkatru mingħajr kontroll. Imatinib Actavis jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli f'xi sottotipi ta' dawn il-mard.
- **Sindrome iperezinofilika (*Hypereosinophilic syndrome (HES)*) u/jew Lewkimja eżinofilika kronika (*chronic eosinophilic leukaemia (CEL)*).** Dawn huma mard tad-demmm li bihom fit-tfal iċ-ċelluli bojod tad-demmm (li jissejhu eżinofils) jibdeu jtkatru mingħajr kontroll. Imatinib Actavis jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli f'xi sottotipi ta' dawn il-mard.

- **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** DFSP huwa kanċer tat-tessut ta' taħt il-ġilda li fih xi ċelluli jibdwew jtkatru minghajr kontroll. Imatinib Actavis jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli.

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

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

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

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

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

Tihux Imatinib Actavis

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

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

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 Actavis:

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

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

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

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

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

Tfal u adoloxenti

Imatinib Actavis huwa wkoll kura għal tfal b'CML. M'hemm esperjenza fi tfal taħt is-sentejn li jsofru b'CML. Hemm esperjenza limitata fit-tfal b'Ph+ ALL u esperjenza limitata hafna fit-tfal b'MDS/MPD, DFSP u HES/CEL.

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

Mediċini oħra u Imatinib Actavis

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

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

Tqala, treddiġ u fertilità

- Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.
- Imatinib Actavis 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 Actavis waqt it-tqala.
- Nisa li jistgħu jorġu tqal għandhom jingħataw parir sabiex jużaw miżuri ta' kontraċezzjoni effettivi meta jkunu qed jirċievu l-kura u għal 15-il ġurnata wara li jintemm it-trattament.
- M'għandekx tredda' meta tkun qed tieħu Imatinib Actavis u għal 15-il ġurnata wara li jintemm it-trattament, minhabba li jista' jagħmel il-ħsara lit-tarbija tiegħek.
- Pazjenti mħassba dwar il-fertilità meta qed jingħataw kura bi Imatinib Actavis għandhom jikkonsultaw mat-tabib tagħhom.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Imatinib Actavis fih lecithin (soya)

Jekk inti allergiku għall-karawett jew soya, tużax dan il-prodott mediċinali.

Imatinib Actavis fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola miksija b'rita, jigifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tieħu Imatinib Actavis

It-tabib tiegħek ippreskriviekk Imatinib Actavis minhabba li int issofri minn kundizzjoni serja. Imatinib Actavis jista' jgħinekk tiġġieled din il-kundizzjoni.

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

Tiqafx milli tieħu Imatinib Actavis sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx biex tagħmel hekk. Jekk int ma tistax tieħu l-mediċina hekk kif ippreskriviekk it-tabib jew thoss li m'għandekx iktar bżonnha, ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.

Kemm għandek tieħu Imatinib Actavis

Użu fl-adulti

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

- Jekk qed tiġi ikkurat għal-CML:

Id-doża tal-bidu tas-soltu hi 600mg li tteħed bhala 6 pilloli **darba** kuljum.

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

- **Jekk qed tirċievi kura għal Ph+ 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 ta' 100 mg, li għandha tittiehed bħala pillola waħda **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-adolesxenti

It-tabib għandu jgħidlek in-numru ta' pilloli ta' Imatinib Actavis li għandek tagħti lit-tifel jew tifla tiegħek. L-ammont ta' Imatinib Actavis jiddependi mill-kundizzjoni tat-tifel jew tifla, mill-piż u t-tul ta' gismu/gisimha.

Id-doża totali kuljum fit-tfal ma tistax taqbez it-800 mg fil-kaz ta' CML u 600 mg b'Ph+ALL. Il-kura tista' tingħata lit-tifel jew tifla tiegħek f' darba kuljum jew mkelha tinqasam f' darbtejn (nofs filgħodu u nofs filgħaxija).

Meta u kif għandek tiehu Imatinib Actavis

- **Hu Imatinib Actavis ma' l-ikel.** Dan jgħinek tipprotegi ruħek minn problemi fl-istonku meta tiehu Imatinib Actavis.
- **Ibla' l-pilloli shah b'tazza ilma kbira.**
Il-pillola tista' tinqasam f' doži ugwal.

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

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

Kemm iddum tiehu Imatinib Actavis

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

Jekk tiehu Imatinib Actavis aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu Imatinib Actavis

- Jekk tinsa tiehu doża, hudha hekk kif tiftakar. Madanakollu, jekk ikun kważi wasal il-hin għad-doża ta' wara, aqbez 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 sekundarji possibbli

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

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

Komuni hafna (jista' jaffetwa iktar minn pazjent wiehed minn kull 10) **jew komuni** (jista' jaffetwa sa pazjent wiehed minn kull 10):

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

Mhux komuni (jista' jaffetwa sa pazjent wiehed minn kull 100) **jew rari** (jista' jaffetwa sa pazjent wiehed minn kull 1,000):

- Uġigh 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 ħafifa, sturdut jew tintilef minn sensik (sinjali ta' pressjoni tad-demmm baxxa).
- Thossok ma tiflaħx (nawsja), b'nuqqas ta' aptit, l-awrina tkun skura, il-ġilda jew għajnejk jisfaru (sinjal ta' disturbi fil-fwied).
- Raxx, ġilda ħamra bin-nuffati fuq ix-xofftejn, għajnejk, il-ġilda jew il-ħalq, ġilda titqaxxar, deni, dbabar ħomor jew vjola mghollija fil-ġilda, ħakk, sensazzjoni ta' hruq, johorġu l-ponot (sinjali ta' disturbi fil-ġilda).
- Uġigh qawwi fl-addome, demm fir-rimettar, fl-ippurgar jew fl-awrina, l-ippurgar ikun iswed (sinjali ta' disturbi gastrointestinali).
- Tnaqqis sever f'kemmm tagħmel awrina, ihossok bil-ġhatx (sinjal ta' disturbi fil-kliewi).
- Thossok ma tiflaħx (nawsja) bid-dijarea u bir-rimettar, uġigh fl-addome jew deni (sinjali ta' disturbi fl-imsaren).
- Uġigh ta' ras qawwi, dgħufija jew paralizi tar-riglejn u d-dirġħajn jew il-wiċċ, tħati biex titkellem, telf mis-sensi f'salt wiehed (sinjali ta' disturbi tas-sistema nervuża bħall-fsada jew nefha fl-ghadam tar-ras fil-moħħ).
- Ġilda pallida, thoss l-gheja u qtugh ta' nifs u jkollok awrina skura (sinjali ta' livelli baxxi ta' ċelluli ħomor tad-demmm).
- Uġigh f'għajnejk, jew il-vista tiegħek tmur lura, fsada fl-għajnejk.
- Uġigh f'genbek jew tħati biex timxi.
- Swaba ta' saqajk u ta' jdejk imnemnim jew keshin (sinjali tas-sindrome ta' Raynaud).
- Infjammazzjoni f'daqqa tal-ġilda u ħmura (sinjali ta' infezzjoni fil-ġilda msejħa ċellulite).
- Tħatija biex tisma'.
- Dgħufija fil-muskoli u spażmi b'ritmu tal-qalb anormali (sinjali ta' bidla fl-ammont ta' potassium fid-demmm tiegħek).
- Tbenġil.
- Uġigh fl-istonku u jhossok ma tiflaħx (nawsja).
- Spażmi fil-muskoli bid-deni, awrina ħamra fil-kannella, uġigh jew dgħufija fil-muskoli tiegħek (sinjali ta' disturb fil-muskoli).
- Uġigh pelviku xi kultant flimkien ma' nawżea u rimettar bi fsada vaginali mhux mistennija, sensazzjoni ta' sturdament jew ħass ħażin minħabba tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm (sinjali ta' disturb fl-ovarji jew fil-ġuf tiegħek).
- Nawsja, qtugh ta' nifs, taħbit tal-qalb irregolari, awrina mċajpra, gheja u/jew skumdità fil-ġogi b'rabta ma' riżultati tal-laboratorju mhux normali (eż. livelli għoljin ta' potassju, aċidu uriku u kalċju fid-demmm u livelli baxxi ta' fosfru).

- Emboli fil-vini ż-żgħar (mikroangjopatija trombotika).

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

- Il-kombinazzjoni ta' raxx qawwi u mifruq, li thossok ma tflaħx, deni, livell għoli ta' ċerti ċelloli bojod tad-demem jew ġilda jew għajnejn sofor (sinjali ta' suffejra) ma' qtugħ ta' nifs, uġiġh fis-sider / skonfort, tnaqqis sever tal-awrina u thossok bil-għatx eċċ (sinjali marbuta mal-kura tar-reazzjoni allergika).
- Insuffiċjenza 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 hafna (jista' jaffetwa iktar minn pazjent wiehed minn kull 10):

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

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

Komuni (jista' jaffetwa sa pazjent wiehed 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 nefha (konguntivite), għajnejn idemmghu jew viżjoni mċajpra.
- Tinfarag.
- Uġiġh jew nefha 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.
- Uġiġh u nefha fil-ġogi.
- Ħalq xott, ġilda xotta jew l-għajn tinħass xotta.
- Żieda jew tnaqqis fis-sensittività tal-ġilda.
- Fwawar tas-sħana, dehriet jew ħruġ ta' għaraq matul il-lejl.

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

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

- Ħmura u/jew nefha tal-pala tal-idejn u tal-qieġh tas-saqajn li magħhom jista' jkollok sensazzjoni ta' tingiż u uġiġh ta' ħruq.
- Feriti juġġhu u/jew bl-inafet 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.**

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mħuwieħ elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla 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 Actavis

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

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

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Imatinib Actavis

- Is-sustanza attiva hi imatinib (bħala mesilate). Kull pillola fiha 100 mg imatinib (bħal mesilate).
- Is-sustanzi l-oħra huma: microcrystalline cellulose, copovidone, crospovidone, sodium stearyl fumarate, silica (colloidal hydrophobe u colloidal anhydrous), polyvinyl alcohol partly hydrolysed, talc, yellow iron oxide (E172), titanium dioxide (E171), red iron oxide (E172), lecithin (soya) (E322), xanthan gum (E415).

Kif jidher Imatinib Actavis u l-kontenut tal-pakkett

Pillola tonda, bikonvessi, ta' kulur isfar skur sa kanella, pillola miksija b' rita, immarkata bil-logo tal-kumpanija fuq naħa waħda u '36' b' linja ta' punteġġ fuq in-naħa l-oħra.

Daqsijiet tal-pakkett:

Il-pilloli huma fornuti f'pakketti bil-folji tal-aluminju ta' 10, 20, 30, 60, 90, 120 jew 180 pilloli miksija b' rita

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

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78,
Hafnarfjörður
Iceland

Il-Manifattur

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
Bucharest
Romania

Għal kull taġrif dwar din il-mediċina, 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

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.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

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

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)

Accord Healthcare Ireland Ltd.
Ireland
Tel: +353 214619040

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Imatinib Actavis 400 mg pilloli miksiya 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, anki jekk ikollhom 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'inhu Imatinib Actavis u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Imatinib Actavis
3. Kif għandek tiehu Imatinib Actavis
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Imatinib Actavis
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Imatinib Actavis u għalxiex jintuża

Imatinib Actavis huwa medicina li fih is-sustanza attiva imatinib. Din il-medicina taħdem billi tinibixxi t-tkattir ta' ċelloli anormali fil-mard elenkati hawn taħt f'ċertu tip ta' kanċer. Dawn jinkludu ċertu tipi ta' kanċer.

Imatinib Actavis huwa kura għall-:

- **Lewkimja majelojd kronika (*chronic myeloid leukaemia (CML)*).** Il-lewkemja hija kanċer ta' ċelloli bojod tad-dem. Dawn iċ-ċelloli bojod issoltu jgħinu lill-gisem biex jiggieled l-infezzjonijiet. Lewkimja majelojd kronika hija forma ta' lewkimja fejn iċ-ċelloli bojod (li jissejhu majelojd), jibdeu jtkatru mingħajr kontroll.

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

- **Lewkimja limfoblastika akuta b'kromosoma ta' Filadelfja (Ph+ ALL).** Lewkimja hija kanċer ta' ċelloli bojod. Dawn iċ-ċelloli bojod normalment jgħinu lill-gisem jiggieled l-infezzjonijiet. Lewkimja limfoblastika akuta hija forma ta' lewkimja fejn ċertu ċelloli bojod anormali (bl-isem *lymphoblasts*) jibdeu jtkatru mingħajr kontroll. Imatinib Actavis jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelloli.

Imatinib Actavis huwa wkoll kura f'adulti għall-:

- **Mard majelodisplastiku/majeloproliferattiv (MDS/MPD).** Dawn huma grupp ta' mard tad-dem li bihom iċ-ċelluli tad-dem jibdeu jtkatru mingħajr kontroll. Imatinib Actavis jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli f'xi sottotipi ta' dawn il-mard.
- **Sindrome iperezinofilika (*Hypereosinophilic syndrome (HES)*) u/jew Lewkimja eżinofilika kronika (*chronic eosinophilic leukaemia (CEL)*).** Dawn huma mard tad-dem li bihom fit-tfal iċ-ċelluli bojod tad-dem (li jissejhu eżinofils) jibdeu jtkatru mingħajr kontroll. Imatinib Actavis jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli f'xi sottotipi ta' dawn il-mard.

- **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** DFSP huwa kanċer tat-tessut ta' taħt il-ġilda li fih xi ċelluli jibdwew jtkatru minghajr kontroll. Imatinib Actavis jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli.

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

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

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

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

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

Tihux Imatinib Actavis

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

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

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 Actavis:

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

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

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

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

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

Tfal u adoloxenti

Imatinib Actavis huwa wkoll kura għal tfal b'CML. M'hemm esperjenza fi tfal taħt is-sentejn li jsufri b'CML. Hemm esperjenza limitata fit-tfal b'Ph+ ALL u esperjenza limitata hafna fit-tfal b'MDS/MPD, DFSP u HES/CEL.

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

Mediċini oħra u Imatinib Actavis

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

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

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 tiegħu din il-mediċina.
- Imatinib Actavis 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 Actavis waqt it-tqala.
- Nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jingħataw parir sabiex jużaw miżuri ta' kontraċezzjoni effettivi meta jkunu qed jirċievu l-kura u għal 15-il ġurnata wara li jintemm it-trattament.
- M'għandekx tredda' meta tkun qed tiegħu Imatinib Actavis u għal 15-il ġurnata wara li jintemm it-trattament, minhabba li jista' jagħmel il-ħsara lit-tarbija tiegħek.
- Pazjenti mħassba dwar il-fertilità meta qed jingħataw kura bi Imatinib Actavis għandhom jikkonsultaw mat-tabib tagħhom.

Sewqan u thaddim ta' magni

Int jista' jhossok sturdut/a jew imħeddell/imħeddla jew ikollok vista m'cajpra waqt li tkun qed tiegħu din il-mediċina . Jekk jigrri dan,, issuqx jew tuża xi għodod jew magni sakemm thossok aħjar mill-ġdid.

Imatinib Actavis fih lecithin (soya)

Jekk inti allergiku għall-karawett jew soya, tużax dan il-prodott mediċinali.

Imatinib Actavis fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola miksija b'rita, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tiegħu Imatinib Actavis

It-tabib tiegħek ippreskriviekk Imatinib Actavis minhabba li int issofri minn kundizzjoni serja. Imatinib Actavis jista' jgħinekk tiġġieled din il-kundizzjoni.

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

Tiqafx milli tiegħu Imatinib Actavis sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx biex tagħmel hekk. Jekk int ma tistax tiegħu l-mediċina hekk kif ippreskriviekk it-tabib jew thoss li m'għandekx iktar bżonnha, ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.

Kemm għandek tiegħu Imatinib Actavis

Użu fl-adulti

It-tabib għandu jgħidlek eżatt in-numru ta' pilloli ta' Imatinib Actavis li għandek tiegħu.

- Jekk qed tiġi ikkurat għall-CML:

Id-doża tal-bidu rakkomandata hi 600mg li ttieħed bhala pillola waħda ta' 400mg flimkien ma' żewġ pilloli ta' 100mg **darba** kuljum.

It-tabib tiegħek jista' jordnalek doża oghla jew aktar baxxa jiddependi fuq kif inti tirrispondi għall-kura. Jekk id-doża tiegħek ta' kuljum hija 800 mg (2 pilloli), għandek tiehu pillola filghodu u t-tieni pillola filghaxija.

- **Jekk qed tirċievi kura għal Ph+ ALL:**
Id-doża tal-bidu hija 600 mg, li għandha tittiehed bħalam pillola ta' 400 mg inkluża ma' 2 pilloli ta' 100 mg **darba** kuljum.
- **Jekk qed tirċievi kura għal MDS/MPD:**
Id-doża tal-bidu hija ta' 400 mg, li għandha tittiehed bħala pillola **darba** kuljum.
- **Jekk qed tirċievi kura għal HES/CEL:**
Id-doża tal-bidu hija ta' 100 mg, li għandha tittiehed bħala pillola waħda **darba** kuljum. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jżid id-doża għal 400 mg, li għandha tittiehed bħala pillola waħda ta' 400 mg **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 pillola waħda filghodu u it-tieni pillola filghaxija.

Użu fit-tfal u fl-adoloxxenti

It-tabib għandu jgħidlek in-numru ta' pilloli ta' Imatinib Actavis li għandek tagħti lit-tifel jew tifla tiegħek. L-ammont ta' Imatinib Actavis 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 fil-kaz ta' CML u 600 mg b'Ph+ALL. Il-kura tista' tingħata lit-tifel jew tifla tiegħek f' darba kuljum jew inkella tinqasam f' darbtejn (nofs filghodu u nofs filghaxija).

Meta u kif għandek tiehu Imatinib Actavis

- **Hu Imatinib Actavis ma' l-ikel.** Dan jgħinek tipprotegi ruħek minn problemi fl-istonku meta tiehu Imatinib Actavis.
- **Ibla' l-pilloli shaħ b'tazza ilma kbira.**
Il-pillola ma tistax tinqasam.

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

- Uża madwar 200 ml għal kull pillola ta' 400 mg.
- Hawwad b' kuċċarina sakemm il-pilloli huma kompletament maħlulin.
- La darba l-pillola tkun ddewwbet, ixrob il-kontenut tat-tazza kollha mill-ewwel. Traċċi tal-pilloli maħlula jistgħu jithallew fit-tazza.

Kemm iddum tiehu Imatinib Actavis

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

Jekk tiehu Imatinib Actavis aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu Imatinib Actavis

- 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 sekundarji possibbli

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

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

Komuni hafna (jista' jaffetwa iktar minn pazjent wiehed minn kull 10) **jew komuni** (jista' jaffetwa sa pazjent wiehed minn kull 10):

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

Mhux komuni (jista' jaffetwa sa pazjent wiehed minn kull 100) **jew rari** (jista' jaffetwa sa pazjent wiehed minn kull 1,000):

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

- Emboli fil-vini ż-żgħar (mikroangjopatija trombotika).

Mhux magħruf (frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli):

- Il-kombinazzjoni ta' raxx qawwi u mifruq, li thossok ma tflaħx, deni, livell għoli ta' ċerti ċelloli bojod tad-demem jew ġilda jew għajnejn sofor (sinjali ta' suffejra) ma' qtugħ ta' nifs, uġiġh fis-sider / skonfort, tnaqqis sever tal-awrina u thossok bil-għatx eċċ (sinjali marbuta mal-kura tar-reazzjoni allergika).
- 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 (jista' jaffetwa iktar minn pazjent wieħed minn kull 10):

- Uġiġh ta' ras jew iħossok għajjen/a.
- Tqalliġh (nawsja) ,iħossok ma tflaħx (rimettar), dijarrea jew indigistjoni.
- Raxx.
- Bugħawwieġ, uġiġh fil-muskoli, fil-ġogi jew fl-għadam, waqt li qed tieħu t-treatment b'imatinib jew wara li tkun waqaf tieħu imatinib.
- Nefha fl-għajnejn jew fl-għekiesi.
- Żieda fil-piż.

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

Komuni (jista' jaffetwa sa pazjent wieħed minn kull 10):

- Anoressija, nuqqas fil-piż jew tiddil fis-sens tat-togħma.
- Thossok sturdut jew mingħajr saħħa.
- Diffikultà biex torqod (insomnja).
- 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.
- Ħakk.
- Jihfieflek jew jaqalek xaġħrek 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 ras-šhana, dehriet jew ħruġ ta' għaraq matul il-lejl.

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

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

- Ħmura u/jew nefha tal-pala tal-idejn u tal-qieġh tas-saqajn li magħhom jista' jkollok sensazzjoni ta' tingiż u uġiġh ta' ħruq.
- Feriti juġġhu u/jew bl-inafet 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-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mħuwieħ elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Imatinib Actavis

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

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

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Imatinib Actavis

- Is-sustanza attiva hi imatinib (bħala mesilate). Kull pillola fiha 400 mg imatinib (bħal mesilate).
- Is-sustanzi l-oħra huma microcrystalline cellulose, copovidone, crospovidone, sodium stearyl fumarate, silica (colloidal hydrophobe u colloidal anhydrous), polyvinyl alcohol partly hydrolysed, talc, yellow iron oxide (E172), titanium dioxide (E171), red iron oxide (E172), lecithin (soya) (E322), xanthan gum (E415).

Kif jidher Imatinib Actavis u l-kontenut tal-pakkett

Pillola ovali, bikonvessi, ta' kulur isfar skur sa kanella, pillola miksija b' rita, immarkata bil-logo tal-kumpanija fuq naħa waħda u '37' b' linja ta' punteġġ fuq in-naħa l-oħra.

Daqsijiet tal-pakkett:

Il-pilloli huma fornuti f'pakketti bil-folji tal-aluminju ta' 10, 30, 60 jew 90 pilloli miksija b' rita

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

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78,
Hafnarfjörður
Iceland

II-Manifattur

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
Bucharest
Romania

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, 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

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.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

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

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)

Accord Healthcare Ireland Ltd.
Ireland
Tel: +353 214619040

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati