

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

ANNESST

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Imatinib Koanaa 80 mg/mL orali soluzzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

ML wiehed ta' soluzzjoni fih imatinib mesilate ekwivalenti għal 80 mg imatinib.

Eċċipjenti b'effett maghruf

ML wiehed ta' soluzzjoni fih 0.2 mg ta' sodium benzoate (E211) u 100 mg ta' likwidu maltitol (E965).

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

orali Soluzzjoni.

Soluzzjoni ċara ta' kulur isfar għal isfar fil-kannella.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Imatinib Koanaa huwa indikat għall-kura ta'

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

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

Imatinib Koanaa huwa ndikat

- għall-kura ta' pazjenti adulti li jkollhom tumuri li jkunu pożittivi għal *Kit* (CD 117) u li ma jkunux jistgħu jitnehhew b'operazzjoni u/jew tumuri malinni u metastatiċi fl-istroma tas-sistema gastro-intestinali (GIST: *Gastrointestinal Stromal Tumours*).
- għall-kura awżiljari ta' pazjenti adulti li huma f'riskju sinifikanti li jirkadu wara t-tneħħija b'operazzjoni ta' GIST pożittiv għal *Kit* (CD 117). Pazjenti li għandhom riskju baxx jew riskju baxx hafna li terġa' titfaċċa l-marda, m'għandhomx jirċievu kura awżiljari.
- għall-kura ta' pazjenti adulti b' dermatofibrosarkoma protuberans (DFSP) li ma tkunx tista'
- titneħħa b'operazzjoni u pazjenti adulti b' DFSP li tkun reggħet harġet u/jew li tkun metastatika li ma jkunux jistgħu jiġu operati.

F'pazjenti adulti u pedjatriċi, l-effikaċja ta' Imatinib titkejjel skond ir-rati globali ta' rispons ematoloġiku u ċitogenetiku, kif ukoll skond kemm ikun hemm pazjenti li jibqgħu hajjin li jkomplu

minghajr ma' l-marda tas-CML tavvanza, skond ir-rati globali ta' rispons ematologiku u citogenetiku f'Ph+ ALL, MDS/MPD, fuq rati ta' rispons ematologiku f'HES/CEL u skond kemm ikun jidher, b'mod oggettiv, li hemm reazzjoni tajba f'kaz li l-kura tkun qed tinghata għall-GIST u DFSP li ma jkunux jistgħu jitnehhew b'operazzjoni u/jew huma metastatici u anki skond kemm pazjenti jibqgħu hajjin minghajr ma terga' titfaċċa l-marda f'GIST awziljari. L-esperjenza bl-użu ta' Imatinib f'pazjenti b'MDS/MPD assoċjat mal-arrangamenti mill-ġdid tal-ġene PDGFR hija ferm limitata (ara sezzjoni 5.1). Bl-eċċezzjoni ta' CML fil-fazi kronika li tkun għada kif giet dijanjostikata, m'hemmx studji kontrollati li juru li hemm xi vantaġġ kliniku jew li tiżdied is-sopravivenza f' dan il-mard.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

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

Požoloġija fil-każ ta' pazjenti adulti b' CML

F'pazjenti adulti b' CML li tkun daħlet f'fazi kronika, id-doża ta' Imatinib rakkomandata hija ta' 400 mg/jum. CML titqies li tkun fil-fazi kronika meta jintlaħqu dawn il-kriterji: blasts < 15% fid-demmm u fil-mudullun, fid-demmm periferiku il-bazofils < 20%, u l-plejtlets > 100 x 10⁹/l.

F'pazjenti adulti li jkunu fil-fazi aċċelerata tal-marda, id-doża ta' Imatinib rakkomandata hija ta' 600 mg/jum. Il-fazi titqies mgħaġġla meta jkun hemm xi wiehed minn dawn: blasts ≥ 15% imma < 30% fid-demmm jew fil-mudullun, blasts flimkien mal-promajelosajts ≥ 30% fid-demmm jew fil-mudullun (basta jkun hemm < 30% li jkunu blasts), bazofils fid-demmm periferiku ≥ 20%, u plejtlets < 100 x 10⁹/l imma li ma jkunx minhabba l-effett tat-terapija.

F'pazjenti adulti li jkunu f'*blast crisis*, id-doża ta' Imatinib rakkomandata hija ta' 600 mg/jum. Jitqies li jkun hemm *blast crisis* meta l-għadd ta' blasts fid-demmm jew fil-mudullun jew barra l-mudullun esklużi l-fwied u l-milsa jkun ta' ≥ 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 citogenetika komplet għadu ma giex investigat.

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

Požoloġija għal CML fi tfal

Id-doži fi tfal għandhom ikunu bbażati fuq l-erja tas-superficije tal-ġisem (mg/m²). Doża ta' 340 mg/m² kuljum hija rakkomandata fi tfal li jkollhom CML f'fazi kronika u CML fil-fazi l-avvanzata (sabiex ma tinqabiżx id-doża totali ta' 800 mg). Il-kura tista' tinghata bħala doża darba kuljum jew inkella id-doża ta' kuljum tista' tinqasam f'darbtejn – waħda filgħodu u waħda filgħaxija. Ir-rakkomandazzjoni tad-doża bħalissa hija bażata fuq numru żgħir ta' pazjenti pedjatriċi (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2). M'hemmx esperjenza bil-kura ta' tfal taħt is-sentejn.

Židiet fid-doži minn 340 mg/m² kuljum għal 570 mg/m² kuljum (sabiex ma tinqabiżx id-doża totali ta' 800 mg) tista' titqies fi tfal jekk ma jkollhomx effetti avversi severi u newtropinja jew tromboċitopenja severi li ma jkunux relatati ma' lewkimja taħt dawn iċ-ċirkostanzi: avvanz tal-marda (ikun f'liema żmien ikun) meta ma jkunx hemm rispons ematologiku sodisfaċenti wara mill-inqas 3 xhur ta' kura; meta ma jkunx hemm rispons citogenetiku wara mill-inqas 12-il xahar ta' kura, jew meta jkun hemm telf ta' rispons ematologiku u/jew citogenetiku li jkun(u) inkiseb(bu) qabel. Wara li

tkun żdiedet xi doża, l-pazjenti għandhom jiġu monitorjati bir-reqqa, minhabba f'riskju akbar ta' effetti avversi b'doži oġhla.

Požoloġijagħall-Ph+ ALL f'pazjentiadulti

Id-doża rakkomandata ta' Imatinib hija 600 mg/jum għal pazjenti adulti b'Ph+ ALL. Esperti ematoloġiċi fl-imanigġjar ta' din il-marda għandhom jieħdu hsieb is-supervizjoni tat-terapija tul il-fażijiet kollha tal-kura.

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

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

Požoloġijagħall-Ph+ ALL fi tfal

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

PožoloġijagħalMDS/MPD

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

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

PožoloġijagħalHES/CEL

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

Żieda tad-doża minn 100 mg għal 400 mg tista' tkun ikkonsiderata jekk ma jkunx hemm reazzjonijiet avversi tal-medicina jekk l-istimi juru li m'hemm biżżejjed rispons għat-terapija. Il-kura għandha titkompla sakemm il-pazjent jibqa' jibbenefika.

PožoloġijagħalGIST

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

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

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

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

PožoloġijagħalDFSP

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

Tibdil tad-dożaminhabbaeffettiaversi

Effetti avversi mhux ematoloġiċi

Jekk ikun hemm xi reazzjoni mhux mixtieqa, mhux ematoloġika, 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 zieda 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. Meta l-livelli jinżlu, Imatinib jista' imbagħad jitkompla b' doża ta' kuljum imnaqqsa. Fil-kbar id-doża għandha titnaqqas minn 400 mg għal 300 mg jew inkella minn 600 mg għal 400 mg, jew minn 800 mg għal 600 mg, u fit-tfal minn 340 għal 260 mg/m²/jum.

Effetti ematoloġiċi avversi

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

Tibdil fid-doża meta jkun hemm newtropa u tromboċitopenja:

HES/CEL (doża tal-bidu 100 mg)	ANC $< 1.0 \times 10^9/l$ u/jew plejtlets $< 50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Waqqaf Imatinib sakemm l-ANC $\geq 1.5 \times 10^9/l$ u l-plejtlets $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Erga ibda Imatinib bid-doża ta' qabel (i.e. qabel ir-reazzjoni avversa severa).
CML fil-faži kronika, MDS/MPD u GIST (doża tal-bidu 400 mg) HES/CEL (b' doża ta' 400 mg)	ANC $< 1.0 \times 10^9/l$ u/jew plejtlets $< 50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Waqqaf Imatinib sakemm l-ANC $\geq 1.5 \times 10^9/l$ u l-plejtlets $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Erga ibda l-kura b'Imatinib bid-doża ta' qabel (i.e. qabel ir-reazzjoni avversa severa). 3. Fil-każ li l-ANC jerga' $< 1.0 \times 10^9/l$ u/jew il-plejtlets $< 50 \times 10^9/l$, erga 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 $< 1.0 \times 10^9/l$ u/jew plejtlets $< 50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Waqqaf Imatinib sakemm l-ANC $\geq 1.5 \times 10^9/l$ u l-plejtlets $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Erga ibda l-kura b'Imatinib bid-doża ta' qabel (i.e. qabel ir-reazzjoni avversa severa). 3. Fil-każ li l-ANC jerga' $< 1.0 \times 10^9/l$ u/jew il-plejtlets $< 50 \times 10^9/l$, erga irrepeti Nru. 1 u erga ibda Imatinib b' doża mnaqqsa ta' 260 mg/m².
CML fil-faži aċċelerata u blast crisi u Ph+ ALL (doża tal-bidu 600 mg)	^a ANC $< 0.5 \times 10^9/l$ u/jew plejtlets $< 10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ara jekk iċ-ċitopenja hiex relatata mal-lewkimja (permezz ta' aspirat mill-mudullun jew bijospija). 2. Jekk iċ-ċitopenja ma tkunx relatata mal-lewkimja, naqqas id-doża ta' Imatinib għal 400 mg. 3. Jekk iċ-ċitopenja tippersisti għal ġimghatejn, erga naqqas għal 300 mg. 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 erga ibda l-kura b'300 mg.

<p>CML fil-faži aċċelerata pedjatrika u blast crisis (doża tal-bidu 340 mg/m²)</p>	<p>^aANC < 0.5 x 10⁹/l u/jew plejtelets < 10 x 10⁹/l</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ara jekk iċ-ċitopenja hiex relatata mal-lewkinja (permezz ta' aspirat mill-mudullun jew bijospija). 2. Jekk iċ-ċitopenja ma tkunx relatata mal-lewkinja, 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-lewkinja, waqqaf Imatinib sakemm ANC ≥ 1 x 10⁹/l u l-plejtlets ≥ 20 x 10⁹/l, imbagħad erġa ibda l-kura b'200 mg/m².
<p>DFSP (doża ta' 800 mg)</p>	<p>ANC < 1.0 x 10⁹/l u/jew plejtelets < 50 x 10⁹/l</p>	<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 b'600 mg. 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' 400 mg/m².
<p>ANC = l-għadd assolut tan-newtrofils (<i>absolute neutrophil count</i>) ^a li ssehh wara mill-anqas xahar mill-bidu tal-kura</p>		

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

Popolazzjonijiet speċjali

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

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' imatinib fit-tfal b'MDS/MPD, DFSP, GIST u HES/CEL li għandhom inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati waqt provi kliniċi. Dejta disponibbli bħal issa hi ppublikata u mqassra f' sezzjoni 5.1 imma l-ebda rakkomandazzjoni dwar il-pożoloġija ma tista' tingħata.

Insuffiċjenza epatika: Imatinib jiġi metabolizzat l-aktar mill-fwied. Pazjenti li jkollhom il-fwied ma jaħdimx normali b'mod hafif, moderat jew sever għandhom jingħataw 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 dijaliżi 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' tizid jekk ikun hemm nuqqas ta' effikaċja (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Imatinib Koanaa soluzzjoni orali hija għal użu orali biss.

Ara t-tabella ta' hawn taht għal irtirar ta' soluzzjoni orali biex tagħti d-doża preskritta ta' Imatinib 80 mg/ml soluzzjoni orali:

Doża (mg)	Soluzzjon i totali (ml)	Doża (mg)	Soluzzjon i totali (ml)	Doża (mg)	Soluzzjon i totali (ml)	Doża (mg)	Soluzzjon i totali (ml)
100mg	1.25ml	280mg	3.5ml	460mg	5.75ml	640mg	8ml
120mg	1.5ml	300mg	3.75ml	480mg	6ml	660mg	8.25ml
140mg	1.75ml	320mg	4ml	500mg	6.25ml	680mg	8.5ml
160mg	2ml	340mg	4.25ml	520mg	6.5ml	700mg	8.75ml
180mg	2.25ml	360mg	4.5ml	540mg	6.75ml	720mg	9ml
200mg	2.5ml	380mg	4.75ml	560mg	7ml	740mg	9.25ml

220mg	2.75ml	400mg	5ml	580mg	7.25ml	760mg	9.5ml
240mg	3ml	420mg	5.25ml	600mg	7.5ml	780mg	9.75ml
260mg	3.25ml	440mg	5.5ml	620mg	7.75ml	800mg	10ml

Id-dożaġġ għandu jkun sal-eqreb ammont imkejjeġ f mL għal pazjenti pedjatriċi.

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Meta Imatinib jingħata fl-istess hin ma' medikazzjonijiet oħrajn, jista' jkun hemm nuqqas ta' qbil magħhom. 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, pimozide, tacrolimus, sirolimus, ergotamine, diergotamine, fentanyl, alfentanil, terfenadine, bortezomib, docetaxel, quinidine) jew warfarin jew derivattivi oħrajn ta' coumarin (ara sezzjoni 4.5).

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

Ipotirojdiżmu

Każijiet kliniċi ta' ipertajrodiżmu 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-tirojde (TSH) għandhom ikunu monitorati bir-reqqa f' dawn il-pazjenti.

Epatotossicità

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

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

Retenzjoni ta' fluwidi

Każijiet ta' retenzjoni severa ta' fluwidi (effużjoni mill-plewra, edima, edima tal-pulmun, axxite, edima superfiċjali) 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' persuni aktar anzjani u dawk li kienu sofrew minn mard tal-qalb. Għaldaqstant, għandu jkun hemm kawtela f' pazjenti li qalbhom ma taħdimx normali.

Pazjentib' mardtal-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 iperežinofilika (HES) b' infiltrazzjoni okkulta ta' ċelloli HES fi ħdan il-mijokardijum, każijiet iżolati ta' xokk kardjoġeniku/ disfunzjoni tal-ventriku tax-xellug ġew assoċjati ma' degranulazzjoni ta' ċelloli HES hekk kif pazjenti bdew terapija b' imatinib. Il-kondizzjoni kienet rappurtata bħala riversibbli 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 t-terapija.

Emorraġijagastrointestinali

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

Barra dan, fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq f' pazjenti b' CML, ALL u mard ieħor, kienet 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-diżintegrazzjonit-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 Gilvec (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-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. L-esperji 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 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' ħin li jkun espost għaliha minhabba r-riskju ta' fototossicità b' rabta mat-trattament b' imatinib. Il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa sabiex jużaw miżuri fosthom ilbies protettiv u krema għal kontra x-xemx b' fattur għoli ta' protezzjoni mix-xemx (SPF).

Mikroangjopatijatrombotika

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 (ara sezzjoni 4.8). Jekk is-sejbiet tal-laboratorju jew kliniċi assoċjati ma' TMA iseħħu f'pazjent li jkun qed jirċievi Imatinib, it-trattament għandu jitwaqqaf u għandha titlesta

evalwazzjoni bir-reqqa għal TMA, inkluża l-attività ta' ADAMTS13 u d-determinazzjoni ta' antikorpi kontra ADAMTS13. Jekk antikorp kontra ADAMTS13 jiġi elevat flimkien ma' attività baxxa ta' ADAMTS13, it-trattament bi Imatinib m'għandux jinbeda mill-ġdid.

Testijiet tal-laboratorju

Waqt il-kura b'Imatinib, għandhom isiru testijiet ta' l-għadd taċ-ċelluli kollha tad-demm b' mod regolari. Il-kura b'Imatinib ta' pazjenti b' CML ġieli kienet assoċjata ma' newtropenja u

tromboċitopenja. Biss, dan it-tnaqqis fl-għadd taċ-ċelluli x'aktarx li jkollu x'jaqsam mal-fażi tal-marda li tkun qed tiġi ttrattata u jidher ukoll li dawn kienu aktar frekwenti f'pazjenti fil-fażi l-imgħaġġla ta' CML jew f' *blast crisis* meta mqabbla ma' pazjenti li kienu fil-fażi kronika ta' CML. Il-kura b'Imatinib tista' titwaqqaf għal ftit jew id-doża tiġi mnaqqsa, hekk kif irakkomandat f' sezzjoni 4.2.

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

F'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi, l-esponiment fil-plażma ta' imatinib jidher li jkun oghla 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' tinaqqas jekk ma jkunux jifilhu għaliha (ara sezzjoni 4.2 u 5.2).

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

Popolazzjoni pedjatrika

Kienu rrapportati każijiet ta' dawning fir-rata li biha ikunu qed jikbru tfal u preadolesxenti mogħtija imatinib. Fi studju ta' osseryazzjoni fil-popolazzjoni pedjatrika b' CML, kien irrappurtat tnaqqis statistikament sinifikanti (imma ta' relevanza mhux ċerta klinikament) fil-punteġġi ta' devjazzjoni standard tat-tul medju wara 12 u 24 xahar ta' trattament f'żewġ sottogrupperi żgħar irrispettivament mill-istat ta' pubertà jew sess. Huwa rrakkomandat li wiehed josserva mill-qrib ir-rata li biha jkun qd jikbru tfal meta jingħataw trattament b'imatinib (ara sezzjoni 4.8).

Eċċipjenti

- Dan il-prodott mediċinali fih maltitol. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-fructose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.
- Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull ml ta' soluzzjoni orali, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.
- Dan il-prodott mediċinali fih 0.2 mg ta' sodium benzoate (E211) f'kull ml.

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

Sustanziattivili jstgħujgħoll u l-konċentrazzjonijietta' 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) jstgħu jnaqqsu l-metaboliżmu u b'hekk

izidu il-konċentrazzjonijiet ta' imatinib. Kien hemm zieda sinifikanti fl-ammont ta' Imatinib esponent (is-C_{max} intermedju u l-AUC għal imatinib għolew b'26% u 40% rispettivament) f'persuni f'saħħithom, meta imatinib ingħata flimkien ma' doża waħda ta' ketoconazole (sustanza li tinibixxi s-CYP3A4). Għandha tintuża kawtela meta Imatinib jingħata flimkien ma' sustanzi li jinibixxu lill-familja tas-CYP3A4.

Sustanziattivilijistgħujnaqqsu l-konċentrazzjonijietta'imatinibfil-plażma:

Dawk is-sustanzi li jstimolaw l-attività tas-CYP3A4 (eż. dexamethasone, phenytoin, carbamazepine, rifampicin, phenobarbital, fosphenytoin, primidone u *Hypericum perforatum*, ukoll mgharuf bħala St. John's Wort) jistgħu jnaqqsu b'mod sinifikanti l-esponent ta' Imatinib, u b'hekk jistgħu 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 ngħata rifampicin. Riżultati simili deheru f'pazjenti b'glijomas malinni ikkurati bi Imatinib waqt li kienu qed jteħdu mediċini kontra l-epilessija li jinduċu l-enzimi (EIAEDs) bħal carbamazepine, oxcarbazepine u phenytoin. L-AUC fil-plażma għal imatinib naqset b'73% meta mqabbla ma pazjenti li ma kienux qed jteħdu 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 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 jingħata flimkien ma' sustanzi li fuqhom jaġixxi is-CYP3A4 u li għandhom medda terapewtika li hi żgħira (eż., cyclosporine, pimozone, tacrolimus, sirolimus, ergotamine, diergotamine, fentanyl, alfentanil, terfenadine, bortezomib, docetaxel u quinidine). Imatinib jista' jzid il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' sustanza attiva 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 jidru li huma neċessarji meta imatinib jingħata flimkien ma' sottostrati ta' CYP2D6, madankollu hija konsiljata l-attenzjoni għal sottostrati ta' CYP2D6 b'medda terapewtika dejqa bħal metoprolol. F'pazjenti kkurati b'metoprolol il-monitoraġġ kliniku għandu jkun meqjus.

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

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

F'pazjenti li jkunu tnehhewlhom it-tirojdi li jkunu qed jirċievu levothyroxine, l-esponent fil-plażma għal levothyroxine jista' jzied meta Imatinib jingħata fl-istess hin (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' glivec ma' kemoterapija (ara sezzjoni

5.1), iżda interazzjonijiet bejn mediċini ta' imatinib ma' reġimens kimoterapewtiċi għadhom ma' ġewx iċċarati. Reazzjonijiet 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). Għaldaqstant, l-użu ta' Imatinib kombinat jeħtieġ kawtela speċjali.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisalijistgħu joħorġutqal

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

Tqala

Hemm tagħrif limitat dwar l-użu ta' imatinib waqt it-tqala. Kien hemm rapporti li saru wara li l-prodott tqiegħed fis-suq dwar aborti spontanji u anomaliji kongenitali fi trabi minn nisa li hadu Imatinib. Madanakollu, studji f'animali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni

5.3) u mhux magħruf ir-riskju potenzjali fuq il-fetu. Imatinib m'għandux jingħata waqt it-tqala 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 ireddgħu 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 waħda kien iddeterminat li kien 0.5 għal imatinib u 0.9 għall-metabolit, li jissuġġerixxi distribuzzjoni oghla tal-metabolit fil-halib. Meta tikkunsidra l-konċentrazzjoni ikkombinata ta' imatinib u tal-metabolit u l-akbar ammonti ta' halib li t-trabi jieħdu kuljum, l-esponiment totali jkun mistenni li jkun baxx (~10% ta' doża terapewtika). Madankollu, minhabba li l-effetti ta' esponiment tat-tarbiya għal doża baxxa ta' imatinib mhumiex magħrufa, in-nisa m'għandhomx ireddgħu waqt il-kura u għal mill-inqas 15-il ġurnata wara li jitwaqqaf it-trattament bi Imatinib.

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 bi Imatinib għandhom jikkonsultaw mat-tabib tagħhom.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Il-pazjenti għandhom jiġu avzati li jista' jkollhom effetti ohra 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 ta' 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-varjeta' ta' sintomi relatati mal-marda, l-avvanz tagħha, u l-ghotja fl-istess hin ta' numru kbir ta' prodotti mediċinali.

Fi provi kliniċi b' CML, it-twaqqif tal-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, l-istudju kellu jitwaqqaf 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 (10%) kienu tqallih hafif, rimettar, dijarrea, ugiġh addominali, għejja, majalġja, bugħawwieġ u raxx. Edimi suprfiċjali kienu sejbiet komuni fl-istudji kollha u kienu deskritti l-aktar mad-dawra ta' l-ghajnejn jew fir-riglejn. Madankollu, dawn l-edemi rament kienu severi u jistgħu jkunu maniġġjati b' dijuretiċi, miżuri ta' support oħrajn 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-demm. Meta wiehed iqis id-databaži limitata dwar is-sigurtà, l-episodji avversi rrappurtati sa issa fit-tfal huma konsistenti mal-profil magħruf tas-sigurtà f' pazjenti adulti b' Ph+ ALL. Id-databaži dwar is-sigurtà għat-tfal b' Ph+ALL hi limitata ħafna minkejja li ma kenx identifikati problemi godda dwar is-sigurtà.

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

Reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati 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 mniżżla skond il-frekwenza tagħhom bl-aktar frekwenti jtniżżlu l-ewwel.

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

Tabella 1 Sommarju f' tabella ta' reazzjonijiet avversi

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
<i>Mhux Komuni:</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nasofaringite, pulmonite ¹ , sinuzite, ċellulite, infezzjoni tan-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju, influwenza, infezzjoni tal-passaġġ tal-awrina, gastro-enterite, sepsi
<i>Rari:</i>	Infezzjoni tal-fungu
<i>Mhux magħruf:</i>	Riattivazzjoni tal-epatite B*
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inkluzi ċesti u polipi)	
<i>Rari:</i>	Sindrome tad-diżintegrazzjoni 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 hafna:</i>	Newtopenja, tromboċitopenja, anemija
<i>Komuni:</i>	Panċitopenja, newtopenja bid-deni
<i>Mhux komuni:</i>	Tromboċitemija, limfopenja, dipressjoni tal-mudullun, ezinofolja, limfadenopatija
<i>Rari:</i>	Anemija emolitika, mikroangjopatija trombotika
Disturbi fil-metaboliżmu 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, ipomagnezija
Disturbi psikjatriċi	
<i>Komuni:</i>	Nuqqas ta' rqad
<i>Mhux komuni:</i>	Dipressjoni, tnaqqis fil-libido, ansjetà
<i>Rari:</i>	Stat konfużjonali
Disturbi fis-sistema nervuża	
<i>Komuni hafna:</i>	Ugħigh ta' ras ²
<i>Komuni:</i>	Sturdament, paresteżija, tibdil tat-toghma, ipoesteżija
<i>Mhux komuni:</i>	Emigranja, nġhas, sinkope, newropatija periferali, tixkil fil-memorja, xjatika, sindrome tas-sieq irrekwieta, treghid, emorraġija ċerebrali
<i>Rari:</i>	Zieda fil-pressjoni ta' ġol kranju, konvulżjonijiet, nevrite ottika
<i>Mhux magħruf:</i>	Edima ċerebrali*
Disturbi fl-ġhajnejn	
<i>Komuni:</i>	Edema ta' habbet il-ġhajn, zieda fid-dmugh, 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-smigh
Disturbi fil-qalb	
<i>Mhux komuni:</i>	Palpitazzjonijiet, takikardja, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb ³ , edema fil-pulmun
<i>Rari:</i>	Arritmija, fibrillazzjoni atrijali, attakk tal-qalb, infart mijokardjaku, angina pectoris, effużjoni perikardjali
<i>Mhux magħruf:</i>	Perikardite*, tamponade kardijaku*

Disturbi vaskulari⁴	
<i>Komuni:</i>	Fwawar, emorraġija
<i>Mhux komuni:</i>	Pressjoni għolja, ematoma, ematoma subdurali, kesha periferali, pressjoni baxxa, fenomenu ta' Raynaud
<i>Mhux magħruf:</i>	Tromboži/embolizmu*
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	
<i>Komuni:</i>	Qtugh ta' nifs, epistassi, sogħla
<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-interstizzju tal-pulmun*
Disturbi gastro-intestinali	
<i>Komuni hafna:</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, disfagġa, 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, suffeġra
<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-għajnejn, dermatite/ekżema/raxx
<i>Komuni:</i>	Ħakk, edema fil-wieċ, ġilda xotta, ħmura, alopeċja, tgħereq hafna matul il-lejl, reazzjoni ta' fotosensittività
<i>Mhux komuni:</i>	Raxx bil-ponot, kontużjoni, żieda fl-għaraq, urtikarja, ekkimozi, tidbenġel malajr, ipotrikozi, ipopigmentazzjoni tal-ġilda, dermatite esfoljattiva, onikoklaži, follikulite, tikkek ħomor fil-ġilda, psorajiżi, purpura, iperpigmentazzjoni tal-ġilda, joħorgu l-imsiemer
<i>Rari:</i>	Dermatozi newtrofilika bid-deni akuta (sindrome ta' Sweet), telf ta' kulur fid-dwiefer, edima anġionewrotika, raxx bl-inafet, eritema multiforme, vaskulite lewkoklastika, sindrome ta' Stevens-Johnson, pustulozi ekzantematuża mifruxa akuta (AGEP)
<i>Mhux magħruf:</i>	Sindrome ta' eritrodisasteżija palmoplantari*, keratozi lichenoid*, lichen planus*, nekrolisi tossika tal-epidermide*, raxx ikkawżat mill-medicina b' eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS - drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)*, pseudoporfirja*
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
<i>Komuni hafna:</i>	Spazmi fil-muskoli u bugħawwieġ, uġiġh muskoluskelettrali inklużi mijalgja 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>	Ugħigh renali, demm fl-awrina, insuffiċjenza renali akuta, zieda fil-frekwenza ta' l-awrina
<i>Mhux magħruf:</i>	Insuffiċjenza kronika tal-kliewi
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
<i>Mhux komuni:</i>	Ginekomastja, funzjoni hażina ta' l-erezzjoni, menorraġja, mestrwazzjoni irregolari, funzjoni sesswali hażina, ugħigh 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 jinghata	
<i>Komuni hafna:</i>	Ritenzjoni ta' fluwidi u edema, għeja
<i>Komuni:</i>	Dgħjufija, deni, anasarca, dehriet, tregħid
<i>Mhux komuni:</i>	Ugħigh fis-sider, thossok ma tiflaħx
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 spontanji ta' każijiet kif ukoll avvenimenti avversi serji minn studji li għadhom għaddejnin, programmi ta' aċċess estiż, studji dwar il-farmakoloġija klinika u studji esploratorji f'indikazzjonijiet mhux approvati. Peress li dawn ir-reazzjonijiet huma rrapportati minn popolazzjoni ta' daqs mhux ċert, ma jkunx dejjem possibbli li ssir stima affidabbli tal-frekwenza tagħhom jew li tiġi stabbilita relazzjoni kawżali għall-esponiment għal imatinib.

- 1 Pulmonite kienet irrapportata 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 irrapportata 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 muskolu-skeletrali matul it-trattament b'imatinib jew wara lil jitwaqqaf għal kollox.
- 10 Ugħigh muskolu-skeletrali 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, newtropsinija severa u kondizzjonijiet serji oħra fl-istess waqt.

Anormalitajiet fit-testijiet tal-laboratorju

Ematoloġija

Fil-każ ta' CML, ċitopenji, l-aktar newtropsinija 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 dozi kbar ta' ≥ 750 mg (fl-istudju ta' fażi I). Madankollu, il-frekwenzi ta' ċitopenji deħru biċċar li kienu jiddependu wkoll fuq l-istadju tal-marda, tant li l-frekwenzi ta' newtropsinija 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-imgħaġġla (59-64% u 44-63% fil-każijiet ta' newtropsinija 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% newtropsinija u 8.9% tromboċitopenja). F'CML, fil-fażi l-kronika, li kienet għada kif ġiet dijanjostikata, kien hemm newtropsinija 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' newtropinja u tromboċitopenja damu medja ta' bejn 2-3 ġimghat u minn 3 sa 4 ġimghat, rispettivament. Dawn l-effetti s-soltu jitolqu jew bi tnaqqis fid-doża, jew inkella billi l-kura b'Imatinib tiegħa għal ftit, biss f'xi każijiet rari għandu mnejn ikun hemm bżonn li l-kura saħansitra titwaqqaf għal kollox. F'pazjenti pedjatriċi b'CML, l-aktar

tossicitajiet frekwenti kienu ċitopenji ta' grad 3 jew 4 li jinvolvu newtropenji, 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, seħħet anemija tat-3 u r-4 grad fi 5.4% u f' 0.7% tal-pazjenti, rispettivament, u jista' jagħti l-każ li din l- anemija kienet riżultat ta' emorraġġi fis-sistema gastro-intestinali jew fit-tumur, għallinqas f'xi whud minn dawn il-pazjenti. Newtropinja ta' grad 3 u grad 4 kienet evidenti f' 7.5% f' 2.7% tal-pazjenti, rispettivament, u tromboċitopenja ta' grad 3 f' 0.7% tal-pazjenti. L-ebda pazjent ma żviluppa tromboċitopenja tar-4 grad. It-tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod (WBC) u fl-għadd ta' newtrofili kien isehħ l-aktar tul l-ewwel sitt ġimghat 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 iehor, ġimgha). Il-kura kellha titwaqqaf għal kollox, minhabba abnormalitajiet fit-testijiet tal-laboratorju fuq il-funzjoni tal-fwyed, 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 avversimaghżula

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 fuliminanti li jwasslu għal trapjant tal-fwied jew għal riżultat fatali (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversisuspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Esperjenza b' doži ogħla mid-doża terapewtika rrakkomandata hija limitata. Każi iżolati ta' doża eċċessiva bi 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-ahjar" jew "fiq". 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, nefha, ghejja, spażmi fil-muskoli, tromboċitopenija, panċitopenija, uġiġh fl-addome, uġiġh ta' ras, nuqqas t'aptit.

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

dijarea.

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi antineoplastiċi, inibituri tal- proteina kinase, inibituri ta' BCR- ABL tyrosine kinase, Kodiċi ATC: L01EA01

Mekkaniżmura'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.

Effettifarmakodinamiċi

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

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

Imatinib jinpedixxi wkoll lir-receptor tyrosine kinases għall-*growth factor* derivat mill-plejtlets (PDGF), PDGF-R, u l-*istem cell factor*(SCF), c-Kit, u b'hekk jinpedixxi effetti fil-livell ċellulari li jkunu assoċjati ma' PDGF u ma' SCF. *In vitro*, imatinib jinibixxi l-proliferazzjoni u jstimola l- apoptożi fiċ-ċelluli tat-tumur stromali gastro-intestinali (GIST), liema ċelluli jkunu jesprimu mutazzjoni *kit* li tattiva. Aktivazzjoni 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-patogenesi ta' MDS/MPD, HES/CEL u DFSP. Imatinib jinibixxi s-sinjalar u l- proliferazzjoni ta' ċelluli mmexxija minn PDGFR regolat hażin u attività ta' Abl kinase.

Studjoklinici fil-lewkimja majelojd kronika

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

Saru tliet studji kbar 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 avvanzata, *blast*, jew aċċelerata, u fuq pazjenti b'tipi oħrajn ta' lewkimja li huma *Ph+*, jew pazjenti b'CML fil- fażi kronika imma li fil-każ ta' għandhom l-kura bl-interferon-alpha (IFN) minn qabel ma hadmitx. Sar studju wieħed kbir tat-tip *open-label*, f'hafna ċentri, internazzjonali u randomised fil-fażi III f'pazjenti li tkun għada kemm saritilhom id-dijanjosi ta' CML li tkun *Ph+*. Minbarra hekk, tfal kienu kurati f'żewġ studji ta' fażi I u wieħed ta' Fażi II.

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

Il-fażi I-kronika, li tkun għada kif giet dijanjostikata: Dan l-istudju ta' fażi III qabbel il-kura b'Imatinib waħdu mal-kura b'tahlita ta' interferon-alpha (IFN) u cytarabine (Ara-C) flimkien. Dawk il-pazjenti li wrew nuqqas ta' rispons għall-kura (nuqqas ta' rispons ematoloġiku shiħ (CHR) mas-6 xahar, numru ta' ċelluli bojod li jkun

qed jizdied, l-ebda rispons ċitogenetiku sinifikanti (MCyR) sar-24 xahar), jew li ma baqghux jirrispondu għall-kura daqs kemm kienu fil-bidu (telfien ta' CHR jew ta' MCyR), jew li wrew intolleranza qawwija għall-kura, thallew jaqilbu minn tip ta' trattament għall-iehor. F'dawk li hađu Imatinib, id-doża kienet ta' 400 mg kuljum. F' dawk li hađu IFN, il-pazjenti kienu kurati b'doża mira ta' IFN ta' 5 MIU/m²/jum, taht il-gilda, flimkien ma' Ara-C 20 mg/m²/jum, taht il-gilda, għal 10 ijiem/xahar.

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

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

(Ir-rati ta' l-aħjar rispons)	Imatini b n=553	IFN+Ara-C N=553
Rispons ematoloġiku		
n (%) tar-rata ta' CHR [95% CI]	534 (96.6%)* [94.7%, 97.9%]	313 (56.6%)* [52.4%, 60.8%]
Rispons ċitogenetiku		
n (%) Rispons maġġuri [95% CI]	490 (88.6%)* [85.7%, 91.1%]	129 (23.3%)* [19.9%, 27.1%]
n (%) ta' CyR shaħ	456 (82.5%)*	64 (11.6%)*
n (%) ta' CyR parzjali	34 (6.1%)	65 (11.8%)
Rispons molekulari**		
Rispons Maġġuri fir-12-il xahar (%)	153/305=50.2%	8/83=9.6%
Rispons Maġġuri fir-24 xahar (%)	73/104=70.2%	3/12=25%
Rispons Maġġuri fl-84 xahar (%)	102/116=87.9%	3/4=75%

* p<0.001, test ezatt ta' Fischer

** percentwali tar-rispons molekulari huma bbażati fuq il-kampjuni disponibbli

Kriterji ta' rispons ematoloġiku (ir-risponsijiet kollha jridu jkunu konfermati wara ≥ 4 ġingħat):

WBC < 10 x 10⁹/l, plejtlet < 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.

Kriterji ta' rispons ċitogenetiku: shaħ (0% ta' metafasiġiet Ph+), parzjali (1-35%), minuri (36-65%) jew minimi (66-95%). Reazzjoni ta' importanza (0-35%) tiġbor flimkien kemm risponsijiet shaħ kif ukoll dawk parzjali.

Kriterji ta' rispons molekulari maġġuri: fid-dem periferali tnaqqis ta' ≥ 3 logaritmi fl-ammont tat-traskritti Bcr-Abl (imkejla b'assay ta' reverse transcriptase kwantitattiv li jinqara f'dak il-hin stess) fuq linja bażika standardizzata.

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

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

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

Total ta' 71 (12.8%) u 85 (15.4%) ta' pazjenti mietu fil-gruppi ta' Imatinib u IFN + Ara-C, rispettivament. Fl-84 xahar is-sopravivenza globali hija stmata 86.4% (83, 90) vs 83.3% (80, 87) fil-gruppi randomised Imatinib u IFN + Ara-C, rispettivament ($p = 0.073$, test log-rank). Dan l-endpoint żmien-għall-event huwa effettwat bil-qawwa mill-qlib minn IFN+Ara-C għal Imatinib. L-effett ta' Imatinib fuq sopravivenza fil-faži kronika, CML li jkun għadu kif ġie dijanjostikat ġie eżaminat aktar f' analiżi retrospettiva bid-dejta t'hawn fuq li kienet rappurtata bi Imatinib mad-dejta primarja minn studju ieħor ta' Faži III b'IFN+Ara-C ($n = 325$) b'reġimen identiku. F'din l-analiżi retrospettiva, is-superjorità ta' Imatinib fuq IFN+Ara-C fis-sopravivenza globali kienet dimostrata ($p < 0.001$); fi żmien 42 xahar, 47 (8.5%) pazjenti fuq Imatinib u 63 (19.4%) pazjenti fuq IFN+Ara-C kienu mietu.

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

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

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

F'dan l-istudju 65% tal-pazjenti kellhom rispons ċitogenetiku maġġuri li kien komplet f' 53% (43%

konfermati) tal-pazjenti (Tabella 3). Rispons ematologiku shih ntlahaq f' 95% tal-pazjenti.

Il-fazi accelerata: 235 pazjent bil-marda fil-fazi accelerata gew reklutati. L-ewwel 77 pazjent inbdew fuq doza ta' 400 mg, u aktar tard il-protokoll kien irrangat sabiex ikun permess li jintuzaw dozi ogħla u fil-fatt il-158 il-pazjent li kien għad fadal inbdew b' doza ta' 600 mg.

Il-varjant ewlieni ta' l-effikaċja kien ir-rata ta' rispons ematologiku, li gie rapportat jew bhala rispons ematologiku komplet, jew l-ebda evidenza ta' lewkimja (jigifieri l-clearance tal-blasts mill-mudullun u mid-dem, imma minghajr mad-dem fil-periferiji jkun reġa' gie f' tiegħu bhalm jigr fil-każ ta' rispons komplet), jew ir-ritorn għal CML fil-fazi kronika. Konferma ta' rispons ematologiku ntlahqet f' 71.5% tal-pazjenti (Tabella 3). Fatt importanti huwa li 27.7% tal-pazjenti kellhom ukoll reazzjoni citoġenetika maġġuri, li kienet kompleta fi 20.4% (ikkonfermata fi 16%) tal-pazjenti. F'dawk il-pazjenti li gew ikkurati b' 600 mg, l-istimi attwali għall-medjan ta' sopravivenza hielsa minn avvanz u sopravivenza globali kienu 22.9 u 42.5 xhur, rispettivament.

Majelojd blast crisis 260 pazjent b' majelojd *blast crisis* kienu reklutati. 95 (37%) minnhom kienu digà hadu kemoterapija għall-kura tal-fazi accelerata jew tal-*blast crisis* ("pazjenti li kienu kurati minn qabel") filwaqt li 165 (63%) ma' kienux għamlu hekk ("pazjenti mhux ikkurati minn qabel"). L-ewwel 37 pazjent inbdew fuq doza ta' 400 mg, u l-protokoll aktar tard tranġa sabiex kienu permessi dozi ogħla biex il-223 pazjent li kien baqa' inbdew fuq doza ta' 600 mg.

Il-varjant ewlieni ta' l-effikaċja kien ir-rata ta' rispons ematologiku, li gie rapportat bhala, jew rispons ematologiku komplet, jew l-ebda evidenza ta' lewkimja, jew ir-ritorn għal CML fil-fazi kronika, bl-użu ta' l-istess kriterji li ntużaw fl-istudju fuq il-fazi l-*accelerata*. F'dan l-istudju, 31% tal-pazjenti kellhom reazzjoni ematologika (36% f' pazjenti mhux ikkurati minn qabel u 22% f' pazjenti li kienu

kurati minn qabel). Ir-rata tar-rispons kienet ukoll ogħla fil-pazjenti li hadu doza ta' 600 mg (33%) meta mqabbla mal-pazjenti li kienu hadu doza 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' fazi I (n=10). Ir-rata ta' rispons ematologiku kienet ta' 70% b'tul ta' zmien ta' minn 2-3 xhur.

Tabella 3 Rispons f'adult bl-istudji CML

	Studju 0110 Dejta ta' 37 xahar Fazi Kronika, meta IFN ma hadimx (n=532)	Studju 0109 Dejta ta' 40.5 xahar Fazi accelerata (n=235)	Studju 0102 Dejta ta' 38 xahar Majelojd <i>blast</i> <i>crisis</i> (n=260)
	% tal-pazjenti (CI95%)		
Rispons ematologiku ¹	95% (92.3-96.3)	71% (65.3-77.2)	31% (25.2-36.8)
Rispons ematologiku komplet (CHR)	95%	42%	8%
L-ebda evidenza ta' lewkimja (NEL)	Ma jghoddx	12%	5%
Ritorn għall-fazi l-kronika (RTC)	Ma jghoddx	17%	18%
Rispons citoġenetiku maġġuri ²	65% (61.2-69.5)	28% (22.0-33.9)	15% (11.2-20.4)
Komplet (Konfermati ³) [95% CI]	53% (43%) [38.6-47.2]	20% (16%) [11.3-21.0]	7% (2%) [0.6-4.4]
Parzjali	12%	7%	8%

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

CHR: Studju 0110 [WBC $< 10 \times 10^9/l$, plejtlets $< 450 \times 10^9/l$, 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 $\geq 1.5 \times 10^9/l$, plejtlets $\geq 100 \times 10^9/l$, l-ebda blasts fid-dem, blasts fil-mudullun $< 5\%$ u l-ebda mard barra l-mudullun]

NEL L-istess kriterji bhal ta' CHR imma ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ u plejtlets $\geq 20 \times 10^9/l$ (0102 u 0109 biss)

RTC $< 15\%$ blasts fil-mudullun u fid-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 hliel 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' metafasijiet 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' 1-18-il sena li jew kellhom CML fil-fażi I-kronika (n=11) jew kellhom CML fi *blast crisis* jew lewkimji akuti (n=15) b'Ph+ kienu reklutati fi prova ta' fażi I li fiha d-doża kienet tiżdied. Din kienet popolazzjoni ta' pazjenti li kienu diġà hađu bosta trattamenti, billi 46% kien diġà kellhom BMT u 73% kienu hađu kemoterapija li kienet tinkludi ħafna 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'ħafna 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 bi Imatinib twassal għal rispons mgħaġġel 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'ħin 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 bi Imatinib f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kromosoma Philadelphia (bcr-abl translocation)- lewkimja majelojċ kronika pożittiva (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Provokliniċi Ph+ALL

Ph+ ALL li jkunu għadhom kif ġew dijanjostikati: Fi studju kontrollat (ADE10) ta' imatinib versus induzzjoni b'kimoterapija f'55 pazjent li kienu għadhom kif ġew dijanjostikati ta' etajiet minn 55 sena 'l fuq, imatinib użat waħdu wassal għal rispons ematoloġiku komplet b'rata oġġla minn kimoterapija (96.3% vs 50%; p=0.001). Meta terapija ta' sokkors b'imatinib ingħatat f'pazjenti li ma wrewx rispons jew li urew rispons fqir għall-kimoterapija, irriżulta li 9 pazjenti (81.8%) minn 11 kisbu rispons ematoloġiku komplet. Dan l-effett kliniku kien assoċjat ma' tnaqqis akbar fil-bcr-abl transcripts fil-pazjenti kurati b'imatinib milli fil-fergħa tal-kimoterapija wara 2 ġimghat ta' terapija (p=0.02). Il-pazjenti kollha rċevew imatinib u terapija konsolidata (ara Tabella 4) wara induzzjoni u l-livelli ta' bcr-abl transcripts kienu identiċi fiż-żewġ friegħi mat-8 ġimgha. Kif mistenni mill-mod kif ġie diżenjat dan l-istudju, ma kienx hemm differenzi fit-tul taż-żmien ta' remissjoni, sopravivenza ħielsa mill-marda jew sopravivenza globali, għalkemm il-pazjenti b'rispons molekulari komplet u li baqgħu bir-residwu minimu tal-marda kellhom konsegwenzi aħjar kemm mil-lat taż-żmien ta' remissjoni (p=0.01) u s-sopravivenza ħielsa mill-

marda (p=0.02).

Ir-riżultati li kienu osservati f'popolazzjoni ta' 211 pazjenti li kienu ghadhom kif ġew dijanjostikati Ph+ ALL f'erba' studji kliniċi mingħajr kontroll (AAU02, ADE04, AJP01 u AUS01) huma konsistenti mar-riżultati deskritti hawn fuq. Imatinib kombinat ma' induzzjoni b'kemoterapija (ara Tabella 4) wassal għal rata ta' rispons ematologiku komplet ta' 93% (147 minn 158 pazjenti li setgħu jkunu evalwati) u f'rata ta' rispons citogenetika magġuri ta' 90% (19 minn 21 pazjenti li setgħu jkunu evalwati). Ir-rata ta' rispons molekulari komplet kienet 48% (49 minn 102 pazjenti li setgħu jkunu evalwati). Sopravivenza hielsa mill-marda (DFS) u sopravivenza globali (OS) qabżu sena 1 b'mod fiss u kienu superjuri għall-kontroll storiku (DFS p<0.001; OS p<0.0001) f'żewġ studji (AJP01 u AUS01).

Tabella 4 Regimen ta' kimoterapija kombinata ma' imatinib

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

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

Pazjenti pedjatrici: Fl-istudju I2301, total ta' 93 pazjent pedjatrici, adolexxenti u adulti żgħażaġh (minn sena sa 22 sena) b'Ph+ ALL issieħbu fi prova f'fażi III *open-label*, multiċentrika, b'koorti sekwenzjali, mhux randomizzata, u ngħataw trattament b'Imatinib (340 mg/m²/kuljum) flimkien ma' kemoterapija intensiva wara terapija ta' induzzjoni. Imatinib ingħata b'mod intermittenti b'koorti ta'

1-5, b'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' doza ta' Imatinib kuljum b' mod kontinwu matul l-ewwel korsijiet ta' trattament b'kemoterapija). Espozizzjoni kontinwa kuljum għal Imatinib kmieni waqt il-proċess ta' trattament flimkien ma' kemoterapija lil pazjenti f'koorti 5 (n=50) tejbju s-sopravivenza hielsa minn kull episodju (EFS) f'4 snin mqabbel mal- kontrolli storiċi (n=120), li ngħataw kemoterapija standard mingħajr Imatinib (69.6% vs 31.6%, rispettivament). L-OS smat f'4 snin fost il-pazjenti f'koorti 5 kien ta' 83.6% mqabbel mal-44.8% fost il-kontrolli storiċi. 20 mill-50 (40%) pazjent f'koorti 5 ngħataw trapjant tal-mudullun ematopoetiku.

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

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

	<p>PEG-ASP (2500 IUnitajiet/m², IM): jum 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): jiem 5-14 jew sa ANC > 1500 postnadir Terapija IT tripla (aġġustata skont l-età): jiem 1 u 15 DEX (6 mg/m²/kuljum, PO): jiem 1-7 u 15-21</p>
Blokk 1 ta' intesifikazzjoni (9 ġimghat)	<p>Methotrexate (5 g/m² fuq medda ta' 24 siegħa, IV): jiem 1 u 15 Leucovorin (75 mg/m² fis-36 siegħa, IV; 15 mg/m² 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/m²/kuljum, IV): jiem 22-26 CPM (300 mg/m²/kuljum, IV): jiem 22-26 MESNA (150 mg/m²/kuljum, IV): jiem 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): jiem 27-36 jew sa ANC > 1500 postnadir ARA-C (3 g/m², q12h, IV): jiem 43, 44 L-ASP (6000 IUnitajiet/m², IM): jum 44</p>
Blokk 2 ta' tnedija mill-ġdid (3 ġimghat)	<p>VCR (1.5 mg/m²/kuljum, IV): jiem 1, 8 u 15 DAUN (45 mg/m²/bolus kuljum, IV): jiem 1 u 2 CPM (250 mg/m²/doża q12h x 4 doži, iv): Jiem 3 u 4 PEG-ASP (2500 IUnitajiet/m², IM): jum 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): jiem 5-14 jew sa ANC > 1500 postnadir Terapija IT tripla (aġġustata skont l-età): jiem 1 u 15 DEX (6 mg/m²/kuljum, PO): jiem 1-7 u 15-21</p>
Blokk 2 ta' intesifikazzjoni (9 ġimghat)	<p>Methotrexate (5 g/m² fuq medda ta' 24 siegħa, IV): jiem 1 u 15 Leucovorin (75 mg/m² fis-36 siegħa, IV; 15 mg/m² 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/m²/kuljum, IV): jiem 22-26 CPM (300 mg/m²/kuljum, IV): jiem 22-26 MESNA (150 mg/m²/kuljum, IV): jiem 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): jiem 27-36 jew sa ANC > 1500 postnadir ARA-C (3 g/m², q12h, IV): jiem 43, 44 L-ASP (6000 IUnitajiet/m², IM): jum 44</p>
Manutenzjoni (ċikli ta' 8-ġimghat) Ċikli 1-4	<p>MTX (5 g/m² fuq medda ta' 24 siegħa, IV): jum 1 Leucovorin (75 mg/m² fis-36 siegħa, IV; 15 mg/m² IV jew PO q6h x 6 doži)iii: jiem 2 and 3 Terapija IT tripla (aġġustata skont l-età): jiem 1, 29 VCR (1.5 mg/m², IV): jiem 1, 29 DEX (6 mg/m²/jum PO): jiem 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m²/jum, PO): jiem 8-28 Methotrexate (20 mg/m²/ġimgha, PO): jiem 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m², IV): jiem 29-33 CPM (300 mg/m², IV): jiem 29-33 MESNA IV jiem 29-33 G-CSF (5 µg/kg, SC): jiem 34-43</p>
Manutenzjoni (ċikli ta' 8-ġimghat) Ċiklu 5	<p>Iradjazzjoni kranjali (Blokk 5 biss) 12 Gy fi 8 frazzjonijiet għall-pazjent kollha li huma CNS1 u CNS2 waqt id-dijanjosi 18 Gy f'10 frazzjonijiet għal pazjenti li huma CNS3 waqt id-dijanjosi</p>

	<p>VCR (1.5 mg/m²/kuljum, IV): jiem 1, 29</p> <p>DEX (6 mg/m²/kuljum, PO): jiem 1-5; 29-33</p> <p>6-MP (75 mg/m²/kuljum, PO): jiem 11-56 (Miżmuma 6-MP matul is-6-10 ijiem ta' irrdjazzjoni kranjali mibdija fl-1 ġurnata ta' Ċiklu 5. Ibda 6-MP fl-1el ġurnata wara t-tmiem tal-irradjazzjoni kranjali.)</p> <p>Methotrexate (20 mg/m²/ġimgha, PO): jiem 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50</p>
<p>Manutenzjoni (ċikli ta' 8-ġimghat) Ċikli 6-12</p>	<p>VCR (1.5 mg/m²/kuljum, IV): jiem 1, 29</p> <p>DEX (6 mg/m²/kuljum, PO): jiem 1-5; 29-33</p> <p>6-MP (75 mg/m²/kuljum, PO): jiem 1-56</p> <p>Methotrexate (20 mg/m²/ġimgha, PO): jiem 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50</p>

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

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

Ph+ ALL li jirkadi/rifrattorju: Meta imatinib intuża waħdu f'pazjenti b' Ph+ ALL li jirkadi/rifrattorju, irriżulta li, fil-53 mill-411 pazjent li setgħu jiġu evalwati għar-rispons, f'rata ta' rispons ematoloġiku ta' 30% (9% kompleti) u rata ta' rispons ċitogenetiku maġġuri ta' 23%. (Għal nota, mill-411 pazjent,

353 kienu kurati f'programm ta' aċċess imwessa' mingħajr ma kienet miġbura dejta dwar ir-rispons ewlieni). Il-hin medjan għall-avvanz fil-popolazzjoni globali ta' 411 pazjent b' Ph+ ALL li jirkadi/rifrattorju kienet bejn 2.6 u 3.1 xhur, u s-sopravivenza medja globali fil-401 pazjent li setgħu jiġu evalwati kienet bejn 4.9 u 9 xhur. Id-dejta kienet simili meta kienet analizzata mill-ġdid sabiex tinkludi biss dawk il-pazjenti ta' etajiet minn 55 sena 'l fuq.

Provikliniċif MDS/MPD

L-esperjenza bi Imatinib għal din l-indikazzjoni hija limitata hafna u hija bażata fuq rati ta' rispons ematoloġiku u ċitogenetiku. M'hemmx provi kliniċi li juru benefiċċju kliniku jew żieda fis- sopravivenza. Prova klinika waħda open label, f'hafna ċentri, ta' Fażi II (studju B2225) kien imwettaq billi Imatinib kien ittestjat f'popolazzjonijiet diversi ta' pazjenti li jsofru minn mard li jheddu l-hajja assoċjati ma' Abl, Kit jew PDGFR proteini tyrosine kinases. Dan l-istudju kien jinkludi 7 pazjenti b'MDS/MPD li kienu trattati b'Imatinib 400 mg kuljum. Tlett pazjenti urew rispons ematoloġiku komplet (CHR) u pazjent wieħed kellu rispons ematoloġiku parzjali (PHR). Fir-żmien ta' meta saret l-analiżi originali, 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.

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

Minbarra hekk, 24 pazjent ieħor b'MDS/MPD kienu rappurtati f'13-il publikazzjoni. 21 pazjent kienu kurati b'Imatinib 400 mg kuljum, waqt it-3 pazjenti l-oħra irċevew dozi aktar baxxi. Fi hdaq-il pazjent, tibdil fil-gene

PDGFR kien misjub, 9 minnhom kisbu CHR u 1 PHR. L-etajiet ta' dawn il-pazjenti kienu bejn 2 u 79 sena. F'publikazzjoni recenti taghrif agġornat minn 6 minn dawn il-11 il-pazjent habbar li dawn il-pazjenti kollha baqghu taht kontroll (medda bejn 32-38 xahar). L-istess publikazzjoni rappurtat dejta fuq żmien twil ta' follow-up minn 12 pazjenti b'MDS/MPD b'tibdil fil-gene PDGFR (5 pazjenti minn studju B2225). Dawn il-pazjenti irċewew Imatinib għal medjan ta' 47 xahar (medda 24 jum-60 xahar). F'6 minn dawn il-pazjenti, il-follow-up issa jaqbeż l-4 snin. Hekk il-pazjent kisbu CHR malajr, għaxra kellhom fejqan għal kollox mill-anormalitajiet ċitogenetiċi u tnaqqis jew tnehhija tat-transcripts ta' fużjoni kif imkejla mill-RT-PCR. Risponsijiet ematologiċi u ċitogenetiċi inżammu għall-medja ta' 49 xahar (medda bejn 19 u 60) u 47 xahar (medda 16-59), rispettivament. Is-sopravivenza globali hija 65 xahar minn meta saret id-dijanjosji (medda 25-234). L-użu ta' Imatinib f'pazjenti li ma jkollhomx traslokazzjoni ġeneralment ma tirriżulta fl-ebda titjeb.

M'hemmx provi kkontrollati fost pazjenti pedjatriċi b'MDS/MPD. Kienu rappurtati 5 pazjenti b'MDS/MPD b'assoċjazzjoni ma' riarrangamenti 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 shiħ.

ProviKliniċif'HES/CEL

Prova klinika waħda open label, f'hafna ċentri, ta' Fażi II (studju B2225) kien imwettaq billi Imatinib kien ittestjat f'popolazzjonijiet diversi ta' pazjenti li jsofru minn mard li jheddu l-hajja assoċjati ma' Abl, Kit jew PDGFR proteini tyrosine kinases. Dan l-istudju kien jinkludi 14 pazjenti b'HES/CEL li kienu trattati b'Imatinib minn 100 mg sa 1,000 mg kuljum. 162 pazjent iehor b'HES/CEL, rappurtati f'35 rapporti ta' każijiet u serje ta' każijiet li ġew publikati irċewew Imatinib b'doži bejn 75 mg sa 800 mg kuljum. Anormalitajiet ċitogenetiċi kienu evalwati f'117 mill-popolazzjoni kollha ta' 176 pazjent. F'61 minn dawn il-117 pazjent FIP1L1-PDGFR α fusion kinase kien identifikat. Erba'

pazjenti oħra instabu positivi għal FIP1L1-PDGFR α f'3 rapporti oħra li ġew publikati. Il-65 pazjenti kollha li kienu positivi għal FIP1L1-PDGFR α fusion kinase kisbu CHR li nżamm għal xhur (medda bejn 1+ sa 44+ xhur ċensurati fil-hin meta ġew rappurtati). Hekk kif rappurtat f'publikazzjoni riċenti, 21 minn dawn is-65 pazjent kisbu wkoll remissjoni kompleta molekulari b'follow-up medju ta' 28 xahar (medda 13-67 xahar). L-etajiet ta' dawn il-pazjenti kienu bejn 25 u 72 sena. Minbarra hekk, titjeb fis-sintomologija u anormalitajiet oħrajn fil-funzjoni hażina ta' l-organi kienu rappurtati mill-investigaturi fir-rapporti ta' dawn il-każijiet. Titjeb kienu rappurtati fis-sistemi kardijaċi, nervużi, ġilda/tessut ta' taht il-ġilda, respiratorju/toraċiku/medjastinali/muskolu-skeletrali/ connective tissue/vaskulari, u gastro-intestinali. M'hemmx provi kkontrollati fost pazjenti pedjatriċi b'HES/CEL. 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 sentejn 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 shiħ.

ProvikliniċifugGISTImajkunxjista'jitneħħab'operazzjoniu/jewhuwametastatiku

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

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

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

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

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

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

Studjokliniċi b'GIST awżiljari

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

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

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

Ir-riskju li l-marda terġa' toħroġ f'pazjenti wara l-operazzjoni ta' GIST primarju tagħhom kien smat b'mod retrospettiv fuq bażi tal-fatturi pronostki li ġejjin: daqs tat-tumur, indiċi mitotiċi, post fejn qiegħed it-tumur. Data dwar indiċi mitotiċi kienet disponibbli għal 556 mill-popolazzjoni ta' 713-il pazjent ta' intenzjoni li tikkura (ITT). Ir-riżultati tal-analiżi tas-sottogrupp skond il-klassifikazzjonijiet tar-riskju tal-Istituti Nazzjonali tas-Saħħa ta' l-Istati Uniti (NIH) u tal-Istitut tal-Patoloġija tal-Forzi Armati (AFIP) tal-Istati Uniti huma murija f'Tabella 7. L-ebda benefiċċju ma kien

osservat fil-gruppi ta' riskju baxx u fil-gruppi ta' riskju baxx hafna. L-ebda beneficiċju ta' sopravivenza globali ma kien osservat.

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

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

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

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

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

Sitta u tletin (36) xahar ta' kura bi Imatinib tawlet b'mod sinifikanti l-RFS imqabbel mat-12-il xahar ta' trattament bi Imatinib (bil-proporzjoni totali ta' periklu (HR) = 0.46 [0.32, 0.65], p<0.0001) (Tabella 8, Figura 1).

Barra minn hekk, sitta u tletin (36) xahar ta' trattament bi Imatinib tawwal b'mod qawwi s-sopravivenza shiħa (OS) mqabbel mat-12-il xahar ta' trattament bi Imatinib (HR = 0.45 [0.22, 0.89], p=0.0187) (Tabella 8, Figura 2).

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

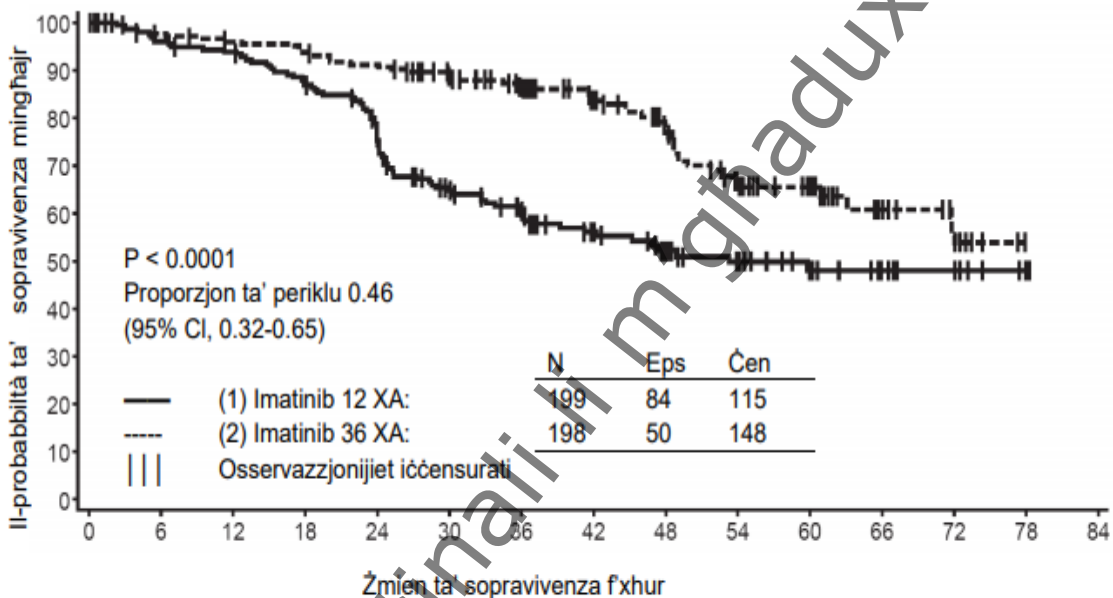
L-għadd totali ta' mwiet kien ta' 25 għall-grupp ta' 12-il xahar kura u ta' 12 għall-grupp ta' 36 xahar kura.

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

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

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

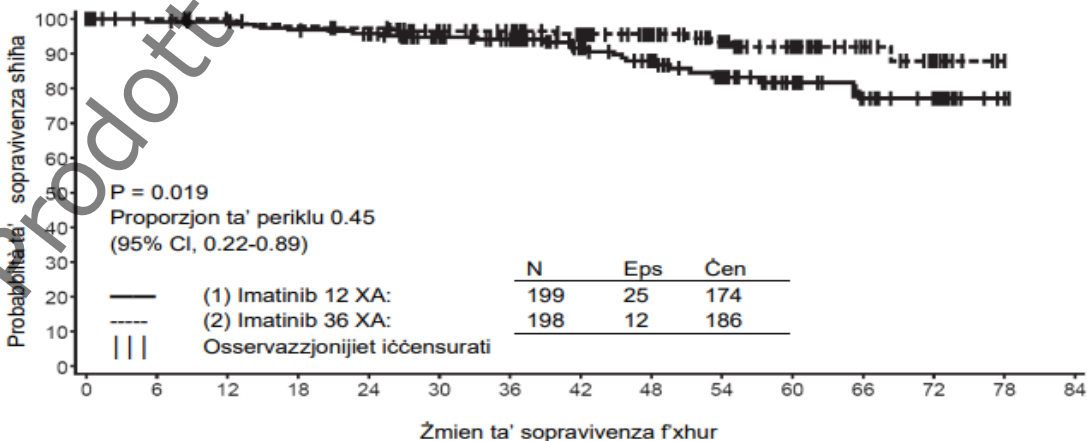
Figura 1 L-istimi Kaplan-Meier għall-endpoint primarju ta' sopravivenza mingħajr rikorrenza (popolazzjoni ITT)



F'riskju : Episodji

(1)	199:0	182:8	177:12	163:25	147:46	105:65	88:72	61:77	49:81	36:83	27:84	14:84	10:84	2:84	0:84
(2)	198:0	189:5	184:8	181:11	173:18	152:22	133:25	102:29	82:35	54:46	39:47	21:49	8:50	0:50	

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



F'riskju : Episodji

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

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

Studji kliniċi f'DFSP

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

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-fnġek. Studji fuq

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

Il-fwied jidher li kien organu li jintlaqat mill-medicina 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 isto-patoloġiku fil-fwied tal-far. Fi klieb li kienu kurati għal ġimghatejn kien hemm effett tossiku qawwi fuq il-fwied, b'zieda 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 ġimghatejn kien hemm effett tossiku fuq il-kliewi, b'mineralizzazzjoni fokali u twessigh tat-tubi ż-żgħar tal-kliewi u nefrozi tubulari. Kien hemm ziediet fil-livelli tan-nitroġenu ta' l-ureja fid-demm u tal-kreatinina f'ħafna minn dawn l-annimali. 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 oghla ta' infezzjonijiet opportunistiċi meta imatinib ingħata fit-tul.

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

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

Fi studju fuq il-fertilità, f'firien ta' sess maskili li ngħataw il-medicina għal 70 jum qabel ma tghammru, irriżulta li kien hemm tnaqqis fil-piż tat-testikoli u 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-oghla doża klinika possibbli ta' 800 mg/jum, jekk wiehed iqis l-erja tas-superfiċje tal-ġisem. Dan ma rriżultax meta d-doži li ntużaw kienu ta' ≤ 20 mg/kg. Kien hemm ukoll xi tnaqqis

żgħir sa moderat fil-produzzjoni ta' l-isperma, fil-kelb, b' doži mill-ħalq ta' ≥ 30 mg/kg. Meta firien tas-sess feminili ngħataw 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 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 mejtn 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 baqghu ħajjin b' doża ta' 45 mg/kg/jum. Il-livell li fih ma kienx hemm effett kemm fl-omnijiet kif ukoll fil-generazzjoni F1 kien ta' 15 mg/kg/jum (kwart ta' l-oġhla doża possibbli fil-bniedem, li hija 800 mg).

Imatinib kellu effett teratoġeniku fil-far, meta ngħata fiż-żmien l-organogenesi f' doži ta' ≥ 100 mg/kg, li jiġu bejn wiehed u iehor ekwivalenti għall-oġhla doża klinika ta' 800 mg/jum, jekk wiehed jikkunsidra l-erja tas-superfiċje tal-ġisem. L-effetti teratoġeniċi kienu jinkludu *exencephaly* jew *encephalocele*, u assenza/daqs iżgħar 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 mmirat ġdid fl-istudju dwar l-effett tossiku fuq l-iżvilupp f' firien ta' età żgħira (jum 10 sa 70 wara t-twelid) meta mqabbel ma' organi mmirati magħrufa f' firien adulti. Fl-istudju dwar l-effett tossiku fil-minorenni, effetti fuq it-tkabbir, dewmien fil-ftuħ vaġinali u s-separazzjoni tal-prepuzju kienu osservati f' madwar 0.3 sa darbtejn l-esponiment pedjatriku medju fl-oġhla doża rrakkomandata ta' 340 mg/m². Barra minn hekk, mortalità kienet osservata f' animali minorenni (madwar il-faži tal-ftim) f' madwar darbtejn l-esponiment pedjatriku medju fl-oġhla doża rrakkomandata ta' 340 mg/m².

Fi studju dwar l-effett kanċerogenu fil-far li dam sentejn, meta imatinib ingħata b' 15, 30 u 60 mg/kg/jum wassal għal tnaqqis statistikament sinifikanti fit-tul tal-ħajja tal-firien maskili b' 60 mg/kg/jum u fil-firien femminili b' ≥ 30 mg/kg/jum. Eżami istopatoloġiku tad-dixxendenti wera kardjomijopatija (iż-żewġ sessi), avvanz ta' nefropatija kronika (firien femminili) u papilloma tal-glandola tal-prepuzju bħala 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 dehru mat-30 mg/kg/jum 'l quddiem, li jiġi madwar 0.5 jew 0.3-il darba ta' l-esponiment ta' kuljum fil-bniedem (bażat fuq l-AUC) b' 400 mg/jum jew 800 mg/jum, rispettivament, u 0.4-il darba l-esponiment fit-tfal (bażat fuq l-AUC)

b' 340 mg/m²/jum. Il-livell fejn ma jkunx osservat effett (NOEL) kien 15 mg/kg/jum. L-adenoma/karċinoma tal-kliewi, il-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 dehru b' 60 mg/kg/jum, li jiġu madwar 1.7-il darba jew darba 1 l-esponiment ta' kuljum fil-bniedem (bażat fuq l-AUC) b' 400 mg/jum jew 800 mg/jum, rispettivament, u 1.2-il darba l-esponiment ta' kuljum fit-tfal (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-snien. L-aktar bidliet importanti kienu ipertrofija kardijaka u dilatazzjoni li wasslu għal sinjali ta' insuffiċjenza tal-qalb f' xi animali.

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Maltitol, likwidu (E965)

Glicerol (E422)

Benzoat tas-sodju (E211)

Potassju tal-aċesulfam (E950)

Aċidu ċitriku monoidrat

Togħma ta' frawli (komponenti aromatizzanti, triaċetat tal-gliceril, ilma, ċitrat tat-trietil)

Ilma ppurifikat

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Flixxun mhux miftuħ

3 snin

Wara li jinfetħ għall-ewwel darba

30 jum; aħżen il-flixxun taħt 25°C.

6.4 Prekwazjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen f'temperatura taħt 30°C.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara li jinfetħ għall-ewwel darba l-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

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

Flixxun tal-amber polyethylene terephthalate (PET) b'għatu li ma jinfetħx mit-tbagħbis (te-EPE infurrat mit-tfal) li fih 150 mL ta' soluzzjoni orali.

Kull kartuna fiha flixxun wieħed u siringa waħda ta' 10 ml polypropylene orali (gradwata f' inkrementi ta' 0.25 ml, ekwivalenti għal 20 mg imatinib) flimkien ma' adapter tal-polyethylene ta' densità baxxa.

6.6 Prekwazjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Kull fus mediċinali li ma jkunx i jintuża jew skart li jkun materjal għandu jintrema kif jitolbu l-htigijiet lokali.

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

Koanaa Kura tas-saħħa GmbH

Fehrgasse 7

2401 Fischamend, l-Awstrija

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

Imatinib Koanaa 80 mg/mL orali soluzzjoni

EU/1/21/1568/001

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

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

ANNEX II

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

Drehm Pharma GmbH
Hietzinger, Hauptstraße 37/2
A-1130 Wien, l-Awstrija

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

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

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

Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà

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

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

• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)

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

RMP agġornat għandu jiġi pprezentat:

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

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

A. TIKKETTAR

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-IMBALLAĠĠ
IMMEDJAT**

TA' BARRA KARTUNA U T-TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Imatinib Koanaa 80 mg/mL
orali soluzzjoni imatinib

2. DIKJARAZZJONITAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull mL ta' soluzzjoni fih 80 mg ta' imatinib (bħala mesilate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sustanzi mhux attivi fihom sodium benzoate (E 211) u maltitol likwidu (E 965).

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

orali Soluzzjoni flixkun ta' 150 mL u siringa orali ta' 10 ml flimkien ma' adapter.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali.

**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

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Tużax wara 30 jum minn meta tiftaħ il- flixkun għall- ewwel darba.

9. KONDIZZJONIJIET SPECJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen f'temperatura taħt 30°C. Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.
Wara li jinfetaħ: Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

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

Koanaa Kura tas-saħħa GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend,
L-Awstrija

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

EU/1/21/1568/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Imatinib Koanaa 80 mg/mL orali soluzzjoni (għall-kartuna ta' barra biss)

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

Prodott medičinali li m'gradux awtorizzat

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Imatinib Koanaa 80 mg/mL orali soluzzjoni 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 terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f' dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Imatinib Koanaa u għalxiex jintuza

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

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

- **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.
- **Lewkimja limfoblastika akuta possittiva għall-kromosoma ta' Filadelfja (Ph-possittiva ALL).** Il-lewkimja hija kanċer taċ-ċelluli bojod tad-demmm. Dawn iċ-ċelloli bojod issoltu jgħinu lill-ġisem biex jiġġieled l-infezzjonijiet. Lewkimja limfoblastika akuta hija forma ta' lewkimja li fiha ċerti ċelluli bojod anormali (li jissejhu limfoblasts) jibdedw jtkattru mingħajr kontroll. Imatinib jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli.

Imatinib Koanaa huwa wkoll kura f'adulti għall-:

- **Mard majelodisplastiku/majeloproliferattiv (MDS/MPD).** Dawn huma grupp ta' mard tad-demmm li bihom iċ-ċelluli tad-demmm jibdedw jtkattru mingħajr kontroll. Imatinib Koanaa jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli f'xi sottotipi ta' dawn il-mard.
- **Sindrome iperezinofilika (HES) u/jew Lewkimja eżinofilika kronika (CEL).** Dawn huma mard tad-demmm li bihom ftit miċ-ċelluli bojod tad-demmm (li jissejhu eżinofils) jibdedw jtkattru mingħajr kontroll. Imatinib Koanaa jinibixxi t-tkattir ta' dawn iċ-ċelluli f'xi sottotipi ta' dawn il-mard.
- **Tumur fl-istroma gastro-intestinali (GIST).** GIST huwa kanċer ta' l-istonku u ta' l-imsaren. Dan jiġi minn tkattir bla kontroll taċ-ċelluliji tat-tessuti li jagħtu support lil dawn l-organi.
- **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** DFSP huwa kanċer tat-tessut ta' taht il-ġilda li fih xi ċelluli jibdedw jtkattru mingħajr kontroll. Imatinib Koanaa 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 Koanaa jew għala din il-medicina giet ordnata lilek, staqsi lit-tabib tiegħek.

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

Imatinib Koanaa 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 ġenerali li hawn f' dan il-fuljett.

Tihux Imatinib Koanaa:

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

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

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 Koanaa:

- jekk tbatu jew kont xi darba tbatu 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 Koanaa jista' jwassal sabiex epatite B jerga 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 tbengil, fsada, deni, għeja u konfużjoni meta tiehu Imatinib Koanaa, 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 jgħoddu għalik, **għid lit-tabib qabel tiehu Imatinib Koanaa.**

Inti tista' ssir sensitiv għax-xemx waqt li qed tiehu Imatinib Koanaa. 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 Koanaa, għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk iżżid malajr hafna fil-piż. Imatinib Koanaa jista'

jikkawża ż-żamma ta' fluwidi fil-gisem tiegħek (żamma severa ta' fluwidi).

Waqt li tkun qed tiehu Imatinib Koanaa, 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 adolexxenti

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

Xi tfal u zgħażaġ mogħtija Imatinib Koanaa 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 Koanaa

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini 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 Koanaa meta jittieħdu flimkien. Jistgħu iżidu jew inaqqsu l-effett ta' Imatinib Koanaa u jwasslu jew għal żieda fl-effetti sekondarji jew jagħmlu Imatinib Koanaa inqas effettiv. Imatinib Koanaa jista' jagħmel l-istess lill-mediċini oħra.

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

Tqala, treddigh u fertilità

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Imatinib Koanaa fih maltitol u sodium benzoate

- Imatinib Koanaa fih il-maltitol. Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.
- Din il-mediċina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull ml ta' soluzzjoni orali, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.
- Dan il-prodott mediċinali fih 0.2 mg ta' sodium benzoate (E211) f'kull ml.

3. Kif għandek tiehu Imatinib Koanaa

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

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

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

Kemm għandek tiehu Imatinib Koanaa

Użu fl-adulti:

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

- **Jekk qed tiehu kura għal CML:**
Id-doża normali tal-bidu hija jew 400 mg jew 600 mg:

- 400 mg li għandha tittiehed bħala 5 mL darba kuljum.
- 600 mg li għandha tittiehed bħala 7.5 mL darba kuljum.

– **Jekk qed tirċievi kura għal GIST:**

Id-doża tal-bidu hija ta' 400 mg, li għandha tittiehed bħala 5 mL darba kuljum.

Għal CML u GIST, it-tabib jista' jżidlek jew inaqqaslek id-doża skond kif tirispondi għall-kura. Jekk id-doża ta' kuljum hija 800 mg (10 mL), għandek tiehu 5 mL filgħodu u 5 mL filgħaxija.

– **Jekk qed tirċievi kura għal Ph-posittiva ALL:**

Id-doża tal-bidu hija 600 mg li għandha tittiehed bħala 7.5 mL darba kuljum.

– **Jekk qed tirċievi kura għal MDS/MPD:**

Id-doża tal-bidu hija ta' 400 mg li għandha tittiehed bħala 5 mL darba kuljum.

– **Jekk qed tirċievi kura għal HES/CEL:**

Id-doża tal-bidu hija 100 mg li għandha tittiehed bħala 1.25 mL darba kuljum. Skont kif tirispondi għall-kura, It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jżid id-doża għal 400 mg, li għandha tittiehed bħala 5 mL darba kuljum, skond kif ikun ir-rispons tiegħek għall-kura.

– **Jekk qed tirċievi kura għal DFSP:**

Id-doża hija 800 mg (10 mL) kuljum, li għandha tittiehed bħala 5 mL filgħodu u 5 mL filgħaxija.

Użu fit-tfal u fl-adolessenti

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

Metodu u rotta ta' somministrazzjoni
Imatinib huwa għal użu orali.

Hu imatinib ma' ikla u tazza ilma kbira. Dan jgħinek tipproteġik minn problemi fl-istonku meta tiehu Imatinib Koanaa.

Kif tkejjel id-doża tiegħek billi tuza s-siringa orali pprovduta

Il- pakkett tiegħek fih flixkun ta' soluzzjoni u siringa orali tal- plastik biex tkejjel l- ammont tajjeb ta' likwidu preskritt għalik. In- numri ' l fuq fil- ġenb juru kemm millilitri (mls) ta' likwidu li għandek ġewwa s- siringa.

Ekwivalenza tad-doża għas-siringa

Kull 20 mg = 0.25 ml

Ammont ta' imatinib (mg)	Ammont Imkejjel (mL)	Ammont ta' imatinib (mg)	Ammont Imkejjel (mL)	Ammont ta' imatinib (mg)	Ammont Imkejjel (mL)	Ammont ta' imatinib (mg)	Ammont Imkejjel (mL)
100mg	1.25ml	280mg	3.5ml	460mg	5.75ml	640mg	8ml
120mg	1.5ml	300mg	3.75ml	480mg	6ml	660mg	8.25ml
140mg	1.75ml	320mg	4ml	500mg	6.25ml	680mg	8.5ml
160mg	2ml	340mg	4.25ml	520mg	6.5ml	700mg	8.75ml
180mg	2.25ml	360mg	4.5ml	540mg	6.75ml	720mg	9ml
200mg	2.5ml	380mg	4.75ml	560mg	7ml	740mg	9.25ml
220mg	2.75ml	400mg	5ml	580mg	7.25ml	760mg	9.5ml
240mg	3ml	420mg	5.25ml	600mg	7.5ml	780mg	9.75ml

260mg	3.25ml	440mg	5.5ml	620mg	7.75ml	800mg	10ml
-------	--------	-------	-------	-------	--------	-------	------

Prodott medičinali li m'għadux awtorizzati

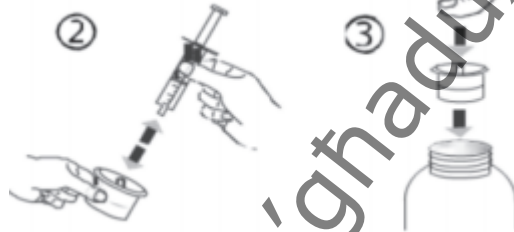
Id-dożaġġ għandu jkun sal-eqreb ammont imkejjejl f'mL għal pazjenti pedjatriċi.

Istruzzjonijiet għall- użu:

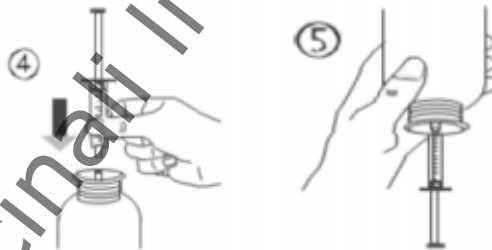
- Iftaħ il-flixxkun: aghfas l-għatu u dawru kontra l-arloġġ (figura 1)



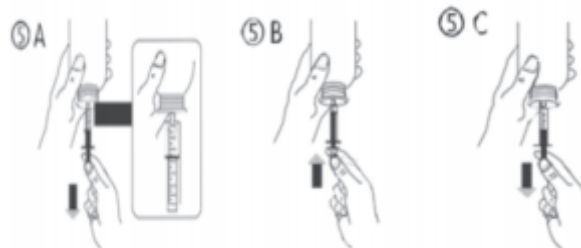
- Issepara l-adapter mis-siringa (figura 2). Daħħal l-adapter fl-għonq tal-flixxkun (figura 3). Aċċerta ruhek li tkun imwahnla sew.



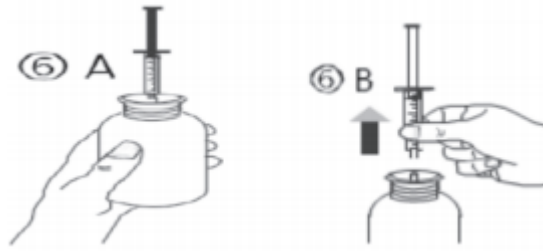
- Hu s-siringa u poġġiha fil-fetha tal-adapter (figura 4). Dawwar il- flixxkun rasu 'l isfel (figura 5).



- Imla s- siringa b' ammont żgħir ta ' soluzzjoni billi tiġbed il- pistun ' l isfel (figura 5A), imbagħad imbotta l- pistun ' il fuq sabiex tneħhi kwalunkwe bużżieqa possibbli (figura 5B). Iġbed il-pistun 'l isfel sal-marka tal-gradwazzjoni li tikkorrispondi għall-kwantità f'millilitri (ml) preskritta mit-tabib tiegħek (figura 5C).



- Dawwar il-flixxkun kif suppost (figura 6A). Neħhi s- siringa mill- adapter (figura 6B).



- Poġġi t- tarf tas- siringa f' ħalqek u imbotta l- pistun bil- mod lura biex tieħu l- mediċina.
- Ixrob il-kontenut kollu tas-siringa.
- Aġġlaq il-flixxkun bl-ġhatu tal-plastik bil-kamin.
- Aħsel is-siringa bl-ilma biss.

Kemm iddum tieħu Imatinib Koanaa

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

Jekk tieħu Imatinib Koanaa aktar milli support

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

Jekk tinsa tieħu Imatinib Koanaa

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn pazjent wiehed minn kull 10) **jew komuni** (jistgħu jaffettwaw sa pazjent wiehed minn kull 10):

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

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa pazjent wiehed minn kull 100) **jew rari** (jistgħu jaffettwaw sa pazjent wiehed minn kull 1,000):

- Uġiħ f'sidrek, qalb tħabbat b'mod mhux regolari (sinjali ta' disturbi fil-qalb).
- Sogħla, diffikultà fit-teħid tan-nifs jew twegġa biex tieħu n-nifs (sinjali ta' disturbi fil-pulmun).
- Thoss rasek ħafifa, sturdut jew tintilef minn sensik (sinjali ta' pressjoni tad-demem 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, għajnejn, il-ġilda jew il-ħalq, ġilda titqaxxar, deni, dbabar ħomor jew vjola mgħollija fil-ġilda, ħakk, sensazzjoni ta' hruq, joħorgu l-ponot (sinjali ta' disturbi fil-ġilda).
- Uġiġħ qawwi fl-addome, demm fir-rimettar, fl-ippurgar jew fl-awrina, l-ippurgar ikun iswed (sinjali ta' disturbi gastrointestinali).
- Tnaqqis sever f'kemm tagħmel awrina, iħossok bil-għatx (sinjal ta' disturbi fil-kliewi).
- Thossok ma tiflaħx (nawsja) bid-dijarea u bir-rimettar, uġiġħ fl-addome jew deni (sinjali ta' disturbi fl-imsaren).
- Uġiġħ ta' ras qawwi, dgħufija jew paralizi tar-riglejn u d-dirġajn jew il-wiċċ, tbat biex titkellem, telf mis-sensi f'salt wiehed (sinjali ta' disturbi tas-sistema nervuża bħalma huma fsada jew nefha fl-għadam tar-ras/fil-moħħ).
- Ġilda pallida, thoss l-għeja u qtuġħ ta' nifs u jkollok awrina skura (sinjali ta' livelli baxxi ta' ċelluli ħomor tad-demmm).
- Uġiġħ f'għajnejk, jew il-vista tiegħek tmur lura, fsada fl-għajnejn.
- Uġiġħ f'ġenbek jew tbat biex timxi.
- Swaba ta' saqajk u ta' jdejek innemnim jew keħhin (sinjali tas-sindrome ta' Raynaud).
- Infjammazzjoni f'daqqa tal-ġilda u ħmura (sinjali ta' infezzjoni fil-ġilda msejja 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.
- Uġiġħ fl-istonku u jħossok ma tiflaħx (nawsja).
- Spażmi fil-muskoli bid-deni, awrina ħamra fil-kannella, uġiġħ jew dgħufija fil-muskoli tiegħek (sinjali ta' disturb fil-muskoli).
- Uġiġħ pelviku xi kultant flimkien ma' nawżea u rimettar bi fsada vaġinali mhux mistennija, sensazzjoni ta' sturdament jew ħass ħazin minħabba tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm (sinjali ta' disturb fl-ovarji jew fil-ġuf tiegħek).
- Nawsja, qtuġħ ta' nifs, taħbit tal-qalb irregolari, awrina mċajpra, għeja u/jew skumdità fil-ġogi b'rabta ma' riżultati tal-laboratorju mhux normali (eż. potassju għoli, aċidu uriku u livelli ta' kalċju u livelli baxxi ta' fosfru fid-demmm).
- Emboli fil-vini ż-żgħar (mikroangjopatija trombotika).

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

- Tahlita ta' raxx qawwi mifruħ, thossok ma tiflaħx, deni, livell għoli ta' ċerti ċelluli bojod tad-demmm jew ġilda jew għajnejn sofor (sinjali ta' suffejra) bi qtuġħ ta' nifs, uġiġħ/skumdità fis-sider, tnaqqis sever ta' awrina u thossok bil-għatx eċċ. (sinjali ta' reazzjoni allergika relatata 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 jistgħu jinkludu:

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn pazjent wiehed minn kull 10):

- Uġiġħ ta' ras jew iħossok għajjen/a.
- Tqalligħ (nawsja) iħossok ma tiflaħx (rimettar), dijarrea jew indigistjoni.
- Raxx.
- Bugħawwieġ, uġiġħ fil-muskoli, fil-ġogi jew fl-għadam, waqt li qed tieħu t-trattament b'Imatinib Koanaa jew wara li tkun waqft tieħu Imatinib Koanaa.
- Nefha fl-għajnejn jew fl-għekiesi.

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

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa pazjent wiehed minn kull 10):

- Anoressija, nuqqas fil-piż jew tibdil fis-sens tat-togħma.
- Thossok sturdut jew minghajr saħħa.
- Diffikultà biex torqod (insomnja).
- Żieda fid-dmugh bil-ħakk, ħmura u nefħa (konguntivite), għajnejn idemmghu jew vizjoni mċajpra.
- Tinfaraġ.
- Uġiġħ 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.
- Uġiġħ u nefħa fil-ġogi.
- Ħalq xott, ġilda xotta jew l-għajn tinħass xotta.
- Żieda jew tnaqqis fis-sensittività tal-ġilda.
- Fwawar tas-šhana, dehriet jew ħruġ 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 stmata mid-dejta disponibbli):

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

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Imatinib Koanaa

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-flixkun wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tista' taraha.
- Aħżen f'temperatura taħt 30 °C. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.
- Wara li tiftaħ il-flixkun, taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Il-kontenut tal-flixkun għandu jintrema wara 30 jum mill-ftuħ.
- Tuża l-ebda pakkett li jkun bil-ħsara jew li juri sinjali ta' tbaġħbis.
- Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tieghek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni ta' l-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Imatinib Koanaa

- Is-sustanza attiva hi imatinib (bħala mesylate). ML wiehed ta' soluzzjoni orali fih 80 mg imatinib (bħala mesylate)
- Is- sustanzi l- ohra huma maltitol, likwidu (E965), glicerol (E422), sodium benzoate (E211), acesulfame potassium (E950), citric acid monohydrate, toghma ta ' frawli (komponenti tat-tahwir, glyceryl triacetate, ilma, triethyl citrate), ilma ppurifikat (jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 2 għal aktar informazzjoni).

Kif jidher Imatinib Koanaa u l-kontenut tal-pakkett

Imatinib Koanaa huwa soluzzjoni ta' kulur isfar ċar għal isfar fil-kannella.

Imatinib Koanaa huwa ppakkjat fi flixkun tal- plastik ambra ta ' 150 ml b' tapp li ma jinfetax mit-tbagħbis li fih 150 mL ta ' soluzzjoni orali. Kull kartuna fiha flixkun wiehed u siringa orali wahda ta' 10 ml bl-adapter (gradwata f'inkrementi ta' 0.25 ml, ekwivalenti għal 20 mg imatinib).

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Koanaa Kura tas-sahha GmbH
Fehrgasse 7,
2401 Fischamend, l-Awstrija

Il-Manifattur

Drehm Pharma GmbH
Hietzinger, Hauptstraße 37/2
A-1130 Wien, l-Awstrija

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'