**ANNESS I**

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Imatinib Actavis 50 mg kapsuli iebsin

Imatinib Actavis 100 mg kapsuli iebsin

Imatinib Actavis 400 mg kapsuli iebsin

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Imatinib Actavis 50 mg kapsuli iebsin

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

Imatinib Actavis 100 mg kapsuli iebsin

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

Imatinib Actavis 400 mg kapsuli iebsin

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

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

**3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Kapsula iebsa (kapsula).

Imatinib Actavis 50 mg kapsuli iebsin

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

Imatinib Actavis 100 mg kapsuli iebsin

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

Imatinib Actavis 400 mg kapsuli iebsin

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

**4. TAGĦRIF KLINIKU**

**4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Imatinib Actavis huwa indikat għall-kura ta’

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

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

Imatinib Actavis huwa indikat għall-

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

F’pazjenti adulti u pedjatriċi, l-effikaċja ta’ imatinib titkejjel skond ir-rati globali ta’ rispons ematoloġiku u ċitoġenetiku u sopravivenza mingħajr progressjoni ta’ CML, skond ir-rati ta’ rispons ematoloġiku u ċitoġenetiku f’Ph+ ALL, MDS/MPD, fuq rati ta’ rispons ematoloġiku f’HES/CEL u rispons oġġettiv f’pazjenti adulti b’DFSP li ma tkunx tista’ titneħħa b’operazzjoni u/jew li tkun metastatika. L’esperjenza bl-użu ta’ Imatinib Actavis f’dawk il-pazjenti b’MDS/MPD assoċjat ma bidla fl-arranġament tal-ġene ta’ PDGFR hija ferm limitata (ara sezzjoni 5.1). Ma jeżistu ebda studji kontrollati li juru li hemm xi vantaġġ kliniku jew li tiżdied is-sopravivenza f’dan il-mard.

**4.2 Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata**

It-terapija għandha tibda tingħata minn tabib li għandu esperjenza fil-kura ta’ pazjenti b’malinni ematoloġiċi u sarkomi malinni, kif huwa xieraq.

Pożoloġija

*Pożoloġija f’pazjenti adulti b’CML*

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

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

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

*Pożoloġija għal-CML f’pazjenti pedjatriċi*

Id-dożi fit-tfal għandhom ikunu bbażati fuq l-erja tas-superfiċje tal-ġisem (mg/m2). Doża ta’ 340 mg/m2 kuljum hija rakkomandata fi tfal li jkollhom CML f’fażi kronika u CML fil-fażi l-avvanzata (sabiex ma tinqabiżx id-doża totali ta’ 800 mg). Il-kura tista’ tingħata 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.

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

*Pożoloġija għall-Ph+ ALL* *f’pazjenti adulti*

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

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

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

*Pożoloġija għall-Ph+ ALL fi tfal*

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

*Pożoloġija għal MDS/MPD*

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

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

*Pożoloġija għal HES/CEL*

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

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

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

*Pożoloġija għal DFSP*

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

*Tibdil tad-doża minħabba effetti avversi*

*Effetti avversi mhux ematoloġiċi*

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

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

*Effetti emataloġiċi avversi*

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

Tibdil fid-doża meta jkun hemm newtropenja u tromboċitopenja:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| HES/CEL (doża tal-bidu 100 mg | ANC < 1.0 x 109/L u/jew plejtlets < 50 x 109/L | 1. Waqqaf imatinib sakemm l-ANC ≥ 1.5 x 109/L u plejtlets ≥ 75 x 109/L. 2. Erġa ibda l-kura b’imatinib bid-doża ta’ qabel (i.e. qabel ir-reazzjoni avversa severa). |
| MSD/MPD (doża tal-bidu 400 mg)  HES/CEL (f’doża ta’ 400 mg) | ANC < 1.0 x 109/L u/jew plejtlets < 50 x 109/L | 1. Waqqaf imatinib sakemm ANC ≥ 1.5 x 109/L u plejtlets ≥ 75 x 109/L. 2. Erġa ibda l-kura b’imatinib bid-doża ta’ qabel (i.e. qabel ir-reazzjoni avversa severa). 3. Fil-każ ta’ rikorrenza ta’ ANC < 1.0 x 109/L u/jew il-plejtlets < 50 x 109/L, erġa irrepeti Nru. 1 u erġa ibda imatinib b’doża mnaqqsa ta’ 300 mg. |
| CML fil-fażi kronika pedjatrika  (doża tal-bidu 340 mg/m2) | ANC < 1.0 x 109/L  u/ jew  plejtlets < 50 x 109/L | 1. Waqqaf imatinib sakemm l-ANC ≥ 1.5 x 109/L u l-plejtlets ≥ 75 x 109/L.  2. Erġa ibda l-kura b’imatinib bid-doża ta’ qabel (i.e. qabel ir-reazzjoni avversa severa).  3. Fil-każ li l-ANCjerga’ < 1.0 x 109/L u/jew il-plejtlets < 50 x 109/L, erġa irrepeti Nru. 1 u erġa ibda imatinib b’doża mnaqqsa ta’ 260 mg/m2. |
| CML fil-blast crisis u Ph+ ALL (doża tal-bidu 600 mg) | aANC < 0.5 x 109/L  u/jew  plejtelets < 10 x 109/L | 1. Ara jekk iċ-ċitopenja hiex relatata mal-lewkimja (aspirat mill-mudullun jew bijospija).  2. Jekk iċ-ċitopenja ma tkunx relatata mal-lewkimja, naqqas id-doża ta’ imatinib għal 400 mg.  3. Jekk iċ-ċitopenja tippersisti għal ġimgħatejn,erġa naqqas għal 300 mg.  4. Jekk iċ-ċitopenja tippersisti għal 4 ġimgħat u għada mhix relatata mal-lewkimja, waqqaf imatinib sakemm ANC ≥ 1 x 109/L u l-plejtlets ≥ 20 x 109/L, imbagħad erġa ibda l-kura b’300 mg. |
| CML fil-fażi aċċelerata pedjatrika u blast crisis (doża tal-bidu 340 mg/m2) | aANC < 0.5 x 109/L  u/jew  plejtelets < 10 x 109/L | 1. Ara jekk iċ-ċitopenja hiex relatata mal-lewkimja (aspirat mill-mudullun jew bijospija).  2. Jekk iċ-ċitopenja ma tkunx relatata mal-lewkimja, naqqas id-doża ta’ imatinib għal 260 mg/m2.  3. Jekk iċ-ċitopenja tippersisti għal ġimgħatejn,erġa naqqas għal 200 mg/m2.  4. Jekk iċ-ċitopenja tippersisti għal 4 ġimgħat u għada mhix relatata mal-lewkimja, waqqaf imatinib sakemm ANC ≥ 1 x 109/L u l-plejtlets ≥ 20 x 109/L, imbagħad erġa ibda l-kura b’200 mg/m2. |
| DFSP (f’doża 800 mg) | ANC < 1.0 x 109/L u/jew plejtelets < 50 x 109/L | 1. Waqqaf imatinib sakemm l-ANC ≥ 1.5 x 109/L u l-plejtlets ≥ 75 x 109/L. 2. Erġa ibda l-kura b’imatinib bid-doża ta’ 600 mg. 3. Fil-każ ta’ rikorrenza ANCjerga’ < 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. |
| ANC = l-għadd assolut tan-newtrofils (*absolute neutrophil count*) | | |
| a li sseħħ wara mill-anqas xahar mill-bidu tal-kura | | |

*Popolazzjonijiet speċjali*

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

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

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

Klassifika ta’ fwied li ma jkunx jaħdem normali:

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

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

AST = aspartate aminotransferase

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

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

Metodu ta 'amministrazzjoni

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

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

**4.3 Kontraindikazzjonijiet**

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

**4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Meta imatinib jingħata fl-istess ħin ma’ prodotti mediċinali oħra, jista’ jkun hemm potenzjal ta’ nuqqas ta’ qbil magħhom. Wieħed għandu joqgħod attent meta imatinib jittieħed 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 mediċinali li jinduċu is-*CYP3A4* (ez., dexamethasone, phenytoin, carbamazepine, rifampicin, phenobarbital, jew *Hypericum perforatum*, magħruf ukoll bħala *St. John’s Wort*) jista’ jwassal biex inaqqas l-ammont ta’ imatinib li hu espost, u b’hekk iżid r-riskju li l-kura fil-fatt ma taħdimx. Għaldaqstant, l-użu fl-istess ħin, ta’ sustanzi li jinduċu bil-qawwa lis-*CYP3A4*, ma’ imatinib, għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5).

Ipotirojdiżmu

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

Epatotossiċità

Il-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-demm periferiku u enzimi tal-fwied għandhom ikunu monitorati bir-reqqa (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8, u 5.2). Għandu jingħad li pazjenti bied, u 13% biss ta’l-eskrezzjsi epatika li tista’ twassal għal indeboliment tal-fwied.

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

Retenzjoni ta’ fluwidi

Każijiet ta’ retenzjoni severa ta’ fluwidi (effużjoni mill-plewra, edima, edima tal-pulmun, axxite, edima 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 ħafna li l-pazjenti jintiżnu b’mod regolari. Żieda fil-piż mhux mistennija għandha tkun investigata bir-reqqa u jekk ikun hemm bżonn għandhom jingħataw għajnuna ta’ support u jittieħdu miżuri terapewtiċi. Fi provi kliniċi, kien hemm żieda ta’ dawn il-każijiet f’pazjenti anzjani u dawk li kienu sofrew minn mard tal-qalb. Għaldaqstant, għandu jkun hemm kawtela f’pazjenti li qalbhom ma taħdimx normali.

Pazjenti b’mard tal-qalb

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

F’pazjenti b’sindrome ipereżinofilika (HES) b'infiltrazzjoni okkulta ta' ċelloli HES fi ħdan il-mijokardijum, każijiet iżolati ta’ xokk kardjoġeniku/ disfunzjoni tal-ventrikolu tax-xellug ġew assoċjati ma' degranulazzjoni taċ-ċelloli HES hekk kif pazjenti bdew terapija b’imatinib. Il-kondizzjoni kienet rappurtata bħala riversibbli meta ingħataw sterojdi b’mod sistemiku, 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 tat-terapija b’imatinib għandha titqies fil-popolazzjoni HES/CEL qabel ma tibda l-kura.

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

Emorraġija gastrointestinali

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

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

Sindrome tad-diżintegrazzjoni tat-tumur

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

Riattivazzjoni tal-epatite B

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

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

Fototossiċità

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

Mikroanġjopatija trombotika

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

Kienu rrappurtati każijiet ta’ dewmien fir-rata li biha ikunu qed jikbru tfal u preadoloxxenti mogħtija imatinib. Fi studju ta’ osservazzjoni 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 sottogruppi żgħar irrispettivament mill-istat ta’ pubertà jew sess. Huwa rrakkomandat li wieħed josserva mill-qrib ir-rata li biha jkunu qed jikbru t-tfal meta jingħataw trattament b’imatinib (ara sezzjoni 4.8).

Eċċipjent(i)

*Sodium*

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

**4.5 Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta’ interazzjoni**

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

Dawk is-sustanzi li jinibixxu l-attività CYP3A4 ta’ l-isoenzima ċitokromju P450 (eż. inibituri tal-protease bħal indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; sustanzi kontra l-moffa azole inkluż ketoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole; ċerti makrolidi bħal erythromycin, clarithromycin u telithromycin) jistgħu jnaqqsu l-metaboliżmu u b’hekk iżidu il-konċentrazzjonijiet ta’ imatinib. Kien hemm żieda sinifikanti fl-ammont ta’ Imatinib esponut (is-Cmax 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.

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

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

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

Imatinib iżid is-Cmax 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 (ez., cyclosporine, pimozide, tacrolimus, sirolimus, ergotamine, diergotamine, fentanyl, alfentanil, terfenadine, bortezomib, docetaxel u quinidine). Imatinib jista’ jżid il-konċentrazzjoni fil-plażma ta’ mediċini oħrajn li jiġu metabolizzati permezz tas-CYP3A4(ez., triazolo-benzodiazepines, sustanzi bħal dihydropyridine li jibblokkaw il-kanali li minnhom jgħaddi l-kalċju għal ġoċ-ċelluli, xi tipi ta’ sustanzi li jinibixxu lill-HMG-CoA reductase, jiġifieri l-istatins, eċċ.).

Minħabba żieda fir-riskji magħrufa ta' fsada flimkien mal-użu ta' imatinib (eż. 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-metaboliżmu ta’ metoprolol medjat b’CYP2D6, b’żieda tas-Cmax u l-AUC ta’ metoprolol b’madwar 23% (90%CI [1.16‑1.30]). Tibdil fid-doża ma jidrux li huma neċessarji meta imatinib jingħata flimkien ma’ sottostrati ta’ CYP2D6, madankollu hija konsiljata l-attenzjoni għal sottostrati ta’ CYP2D6 b’medda terapewtika dejqa bħal metoprolol. F’pazjenti kkurati b’metoprolol il-monitoraġġ kliniku għandu jkun meqjus.

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

Għaldaqstant għandha tintuża kawtela meta jkunu qed jintużaw dożi għoljin ta’ imatinib u paracetamol flimkien.

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

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

**4.6 Fertilità, tqala u treddigħ**

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

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

Tqala

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

Treddigħ

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

Fertilità

Fi studji mhux kliniċi, il-fertilità f’firien irġiel u nisa ma kenitx affettwata, minkejja li kienu osservati effetti fuq il-parametri riproduttivi (ara sezzjoni 5.3). Ma sarux studji fuq pazjenti mogħtija imatinib u l-effetti tiegħu fuq il-fertilità u l-gametoġenesi. Pazjenti imħassba dwar il-fertilità meta qed jingħataw kura b’ imatinib għandhom jikkonsultaw mat-tabib tagħhom.

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati li jista’ jkollhom effetti oħra mhux mixtieqa, bħal sturdament, vista mċajpra jew nuqqas ta’ rqad waqt il-kura b’imatinib. Għaldaqstant, għandu jkun rakkomandat li dejjem tintuża l-kawtela waqt is-sewqan jew waqt xi tħaddim ta’ magni.

**4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

Fi provi kliniċi b’CML, it-twaqqif tal-mediċina minħabba reazzjonijiet avversi tal-mediċina kienu osservati f’2.4% tal-pazjenti li jkunu għadhom kif ġew dijanjostikati, 4% tal-pazjenti fil-fażi kronika avvanzata wara li falliet terapija b’interferon, 4% tal-pazjenti fil-fażi aċċelerata wara li falliet terapija b’interferon u 5% tal-pazjenti bi blast crisis wara li falliet it-terapija b’interferon. F’GIST, il-mediċina tal-istudju kellha titwaqqaf minħabba 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 minħabba l-marda nnifisha. Fl-istudju f’pazjenti b’ GIST li ma jistax jitneħħa b’operazzjoni u/jew li huwa metastatiku 7 (5%) tal-pazjenti ħassew CTC grad 3/4 fsada GI (3 pazjenti), fsada fit-tumur (3 pazjenti) jew it-tnejn (pazjent 1). Il-post fejn kienu it-tumuri GI jista’ jkun il-kawża tal-fsada (ara sezzjoni 4.4). GI u fsada tat-tumur jistgħu jkunu serji u kulltant jwasslu għall-mewt. Fiż-żewġ każijiet, l-aktar effett avvers relatat mal-mediċina li kien rappurtat (≥ 10%) kienu tqallih ħafif, rimettar, dijarrea, uġigħ addominali, għejja, majalġja, bugħawwieġ u raxx. Edimi suprfiċjali kienu sejbiet komuni fl-istudji kollha u kienu deskritti l-aktar mad-dawra ta’ l-għajnejn jew fir-riġlejn. Madankollu, dawn l-edemi rarament kienu severi u jistgħu jkunu maniġġjati b’dijuretiċi, miżuri ta’ support oħrajn jew billi titnaqqas id-doża ta’ imatinib.

Meta imitanib kien kombinat ma’ dożi għolja ta’ kimoterapija f’pazjenti b’Ph+ ALL, tossiċità mumentanja tal-fwied dehret bħala żieda fil-livelli ta’ transaminases u bilirubin fid-demm. Meta wieħed iqis id-databażi 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-databażi dwar is-sigurtà għal tfal b’Ph+ALL hija limitata ħafna minkejja li ma kinux identifikati problemi ġodda dwar is-sigurtà.

Reazzjonijiet avversi varji bħall effużjoni fil-plewra, axxite, edima pulmonari u żieda mgħaġġla tal-piż b’edima superfiċjali jew mingħajra tista’ tkun deskritta b’mod kollettiv bħala “retenzjoni ta’ fluwidi”. Dawn ir-reazzjonijiet normalment jistgħu jiġu maniġġjati billi jitwaqqaf imatinib b’mod temporanju u b’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 konġestiva, u insuffiċjenza tal-kliewi. Ma kienx hemm sejbiet ta’ sigurtà speċjali fi provi kliniċi pedjatriċi.

Reazzjonijiet avversi

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

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

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

**Tabella 1 Sommarju f’tabella ta’ reazzjonijiet avversi**

|  |  |
| --- | --- |
| **Infezzjonijiet u infestazzjonijiet** | |
| *Mhux Komuni* | Herpes zoster, herpes simplex, nasofarinġite, pulmonite1, sinużite, ċellulite, infezzjoni tan-naħa ta’ fuq tal-passaġġ respiratorju, influwenza, infezzjoni tal-passaġġ tal-awrina, gastro-enteretite, sepsi |
| *Rari* | Infezzjoni tal-fungu |
| *Mhux magħruf* | Riattivazzjoni tal-epatite B\* |
| **Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)** | |
| *Rari* | Sindrometad-diżintegrazzjoni tat-tumur |
| *Mhux magħruf* | Emorraġija mit-tumur/nekrożi tat-tumur\* |
| **Disturbi fis-sistema immuni** | |
| *Mhux magħruf* | Xokk anafilattiku\* |
| **Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika** | |
| *Komuni ħafna* | Newtropenja, tromboċitopenja, anemija |
| *Komuni* | Panċitopenja, newtropenija bid-deni |
| *Mhux komuni* | Tromboċitemija, limfopenja, dipressjoni tal-mudullun, eżinofolja, limfadenopatija |
| *Rari* | Anemija emolitika, mikroanġjopatija trombotika |
| **Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni** | |
| *Komuni* | Anoressija |
| *Mhux komuni* | Ipokalimija, żieda fl-aptit, ipofosfatemija, nuqqas ta’ aptit, deidrazzjoni, gotta, iperuriċemija, iperkalċimija, ipergliċimija, iponatrimija |
| *Rari* | Iperkalimija, ipomagneżimja |
| **Disturbi psikjatriċi** | |
| *Komuni* | Nuqqas ta’ rqad |
| *Mhux komuni* | Dipressjoni, tnaqqis fil-libido, ansjetà |
| *Rari* | Stat konfużjonali |
| **Disturbi fis-sistema nervuża** | |
| *Komuni ħafna* | Uġigħ ta’ ras2 |
| *Komuni* | Sturdament, paresteżija, tibdil tat-togħma, ipoesteżija |
| *Mhux komuni* | Emigranja, ngħas, sinkope, newropatija periferali, tixkil fil-memorja, xjatika, sindrome tas-sieq irrekwieta, tregħid, emorraġija ċerebrali |
| *Rari* | Żieda fil-pressjoni ta’ ġol kranju, konvulżjonijiet, nevrite ottika |
| *Mhux magħruf* | Edima ċerebrali\* |
| **Disturbi fl-għajnejn** | |
| *Komuni* | Edema ta’ ħabbet il-għajn, żieda fid-dmugħ, emorraġija tal-konġuntiva, konġuntivite, għajn tinħass xotta, vista mċajpra |
| *Mhux komuni* | Irritazzjoni ta’ l-għajnejn, uġigħ fl-għajnejn, edema orbitali, emorraġija fl-isklera, emorraġija fir-retina, blefarite, edema makulari |
| *Rari* | Katarretti, glawkoma, papilledema |
| *Mhux magħruf* | Emorraġija fil-vitriju\* |
| **Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika** | |
| *Mhux komuni* | Vertigo, tisfir fil-widnejn, telf tas-smigħ |
| **Disturbi fil-qalb** | |
| *Mhux komuni* | Palpitazzjonijiet, takikardja, insuffiċjenza konġestiva tal-qalb3, edema fil-pulmun |
| *Rari* | Arritmija, fibrillazzjoni atrijali, attakk tal-qalb, infart mijokardijaku, anġina pectoris, effużjoni perikardjali |
| *Mhux magħruf* | Perikardite\*, tamponade kardijaku\* |
| **Disturbi vaskulari4** | |
| *Komuni* | Fwawar, emorraġija |
| *Mhux komuni* | Pressjoni għolja, ematoma, ematoma subdurali, kesħa periferali, pressjoni baxxa, fenomenu ta’ Raynaud |
| *Mhux magħruf* | Trombożi/emboliżmu\* |
| **Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali** | |
| *Komuni* | Qtugħ ta’ nifs, epistassi, sogħla |
| *Mhux komuni* | Effużjoni fil-plewra5, uġigħ fil-farinġi u fil-larinġi, farinġite |
| *Rari* | Uġigħ fil-plewra, fibrożi fil-pulmun, pressjoni għolja fil-pulmun, emorraġija fil-pulmun |
| *Mhux magħruf* | Insuffiċjenza respiratorja akuta11\*, marda tal-interstizju tal-pulmun\* |
| **Disturbi gastro-intestinali** | |
| *Komuni ħafna* | Dardir, dijarea, rimettar, dispepsja, uġigħ fl-addome6 |
| *Komuni* | Gass fl-istonku, nefħa fl-addome, ittella’ mill-istonku, stitikezza, ħalq xott, gastrite |
| *Mhux komuni* | Stomatite, ulċeri fil-ħalq, emorraġija gastro-intestinali7, tifwieq, melena, esofaġite, axxite, ulċera fl-istonku, rimettar tad-demm, kejlite, disfaġja, pankrejatite |
| *Rari* | Kolite, iljus, marda ta’ l-infjammazzjoni ta’ l-imsaren |
| *Mhux magħruf* | Ileus/imblukkar tal-imsaren\*, titqib gastro-intestinali\*, divertikulite\*, ektażja vaskulari tal-antrum tal-istonku (GAVE)\* |
| **Disturbi fil-fwied u fil-marrara** | |
| *Komuni* | Żieda fl-enżimi epatiċi |
| *Mhux komuni* | Iperbilirubinemija, epatite, suffejra |
| *Rari* | Insuffiċjenza epatika8,nekrożi epatika |
| **Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda** | |
| *Komuni ħafna* | Edema mad-dawra ta’ l-għajnejn, dermatite/ekżema/raxx |
| *Komuni* | Ħakk, edema fil-wiċċ, ġilda xotta, ħmura, alopeċja, tgħereq ħafna matul il-lejl, reazzjoni ta’ fotosensittività |
| *Mhux komuni* | Raxx bil-ponot, kontużjoni, żieda fl-għaraq, urtikarja, ekkimożi, tidbenġel malajr, ipotrikożi, ipopigmentazzjoni tal-ġilda, dermatite esfoljattiva, onikoklażi, follikulite, tikkek ħomor fil-ġilda, psorajiżi, purpura, iperpigmentazzjoni tal-ġilda, joħorġu l-imsiemer |
| *Rari* | Dermatożi newtrofilika bid-deni akuta (sindrome ta’ Sweet), telf ta’ kulur fid-dwiefer, edima anġionewrotika, raxx bl-infafet, eritema multiforme, vaskulite lewkoklastika, sindrome ta’ Stevens-Johnson, pustulożi ekżantematuża mifruxa akuta (AGEP) |
| *Mhux magħruf* | Sindrome ta’ eritrodisasteżija palmoplantari\*, keratożi lichenoid\*, lichen planus\*, nekrolisi tossika tal-epidermide\*, raxx ikkawżat mill-mediċina b’eosinofilja u sintomi sistemiċi (DRESS - drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)\*, psewdoporfirja\* |
| **Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi** | |
| *Komuni ħafna* | Spażmi fil-muskoli u bugħawwieġ, uġigħ muskoluskeletrali inklużi mijalġja9, artralġja, u uġigħ fl-għadam10 |
| *Komuni* | Nefħa fil-ġogi |
| *Mhux komuni* | Ebusija fil-ġogi u l-muskoli |
| *Rari* | Dgħjufija muskolari, artrite, rabdomijoliżi/mijopatija |
| *Mhux magħruf* | Nekrosi mhux vaskulari/nekrosi tal-ġenbejn\*, ittardjar fit-tkabbir tat-tfal\* |
| **Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja** | |
| *Mhux komuni* | Uġigħ renali, demm fl-awrina, insuffiċjenza renali akuta, żieda fil-frekwenza ta’ l-awrina |
| *Mhux magħruf* | Insuffiċjenza kronika tal-kliewi |
| **Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider** | |
| *Mhux komuni* | Ginekomastja, funzjoni ħażina ta’ l-erezzjoni, menorraġja, mestrwazzjoni irregolari, funzjoni sesswali ħażina, uġigħ fir-ras tal-beżżula, tkabbir tas-sider, edema fl-iskrotu |
| *Rari* | corpus luteum emorraġiku/ċesta ta’ l-ovarji emorraġika |
| **Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata** | |
| *Komuni ħafna* | Ritenzjoni ta’ fluwidi u edema, għeja |
| *Komuni* | Dgħjufija, deni, anasarca, dehxiet, tregħid |
| *Mhux komuni* | Uġigħ fis-sider, tħossok ma tiflaħx |
| **Investigazzjonijiet** | |
| *Komuni ħafna* | Żieda fil-piż |
| *Komuni* | Tnaqqis fil-piż |
| *Mhux komuni* | Krejatinina fid-demm tiżdied, creatine phosphokinase fid-demm jiżdied, lactate dehydrogenase jiżdied, alkaline phosphatise fid-demm jiżdied |
| *Rari* | Amylase fid-demm jiżdied |

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

1 Pulmonite kienet irrappurtata b’mod l-aktar komuni f’pazjenti b’CML trasformat u f’pazjenti b’GIST.

2 Uġigħ ta’ ras kien l-aktar komuni f’pazjenti b’GIST.

3 Fuq bażi ta’ sena-pazjent, każijiet kardijaċi inkluża insuffiċjenza tal-qalb konġestiva dehru b’mod aktar komuni f’pazjenti b’CML trasformat milli f’pazjenti b’CML kroniku.

4 Fwawar kienu l-aktar komuni f’pazjenti b’GIST u fsada (ematoma, emorraġija) kienet l-aktar komuni f’pazjenti b’GIST u b’CML trasformat (CML-AP u CML-BC).

5 Effużjoni fil-plewra kienet irrappurtata b’mod aktar komuni f’pazjenti b’GIST u f’pazjenti b’CML trasformat (CML-AP u CML-BC) milli f’pazjenti b’CML kroniku.

6+7 Uġigħ fl-addome u emorraġija gastro-intestinali dehru b’mod l-aktar komuni f’pazjenti b’GIST.

8 Xi każijiet fatali ta’ insuffiċjenza epatika u ta’ nekrożi epatika kienu rrappurtati.

9 Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq ġie osservat uġigħ muskoluskeletrali matul it-trattament b’imatinib jew wara li jitwaqqaf għal kollox.

10 Uġigħ muskoluskeletrali u każijiet relatati dehru b’mod aktar komuni f’pazjenti b’CML trasformat u f’pazjenti b’GIST.

11 Każijiet fatali kienu rrappurtati f’pazjenti b’marda avanzata, infezzjonijiet severi, newtropenija severa u kondizzjonijiet serji oħra fl-istess waqt.

*Anormalitajiet fit-testijiet tal-laboratorju*

*Ematoloġija*

Fil-każ ta’ CML, ċitopenji, l-aktar newtropinja u tromboċitopinja, dejjem kienu sejbiet konsistenti, f’kull studju li sar, u kien hemm anke indikazzjonijiet li l-frekwenza tagħhom kienet tiżdied meta kienu jintużaw dożi kbar ta’ ≥ 750 mg (fl-istudju ta’ fażi I). Madankollu,il-frekwenzi ta’ ċitopenji dehru biċ-ċar li kienu jiddependu wkoll fuq l-istadju tal-marda, tant li l-frekwenzi ta’ newtropinji tat-3 jew ir-4 grad (ANC < 1.0 x 109/L) u tromboċitpenji (għadd tal-plejtlets < 50 x 109/L) kienu bejn 4‑6 darbiet ogħla fil-*blast crisis* jew fil-fażi l-imgħaġġla (59‑64% u 44‑63% fil-każijiet ta’ newtropinja 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% newtropinja u 8.9% tromboċitopenja). F’CML, fil-fażi l-kronika, li kienet għada kif ġiet dijanjostikata, kien hemm newtropinja tar-4 grad (ANC < 0.5 x 109/L) u tromboċitopenja (għadd tal-plejtlets < 10 x 109/L) f’ 3.6% u f’ < 1% tal-pazjenti, rispettivament. Dawn il-fażijiet ta’ newtropinja u tromboċitopenja damu medja ta’ bejn 2‑3 ġimgħat u minn 3 sa 4 ġimgħat, rispettivament. Dawn l-effetti s-soltu jitilqu jew bi tnaqqis fid-doża, jew inkella billi l-kura b’imatinib tieqaf għal ftit, biss f’xi każijiet rari għandu mnejn ikun hemm bżonn li l-kura saħansitra titwaqqaf għal kollox. F’pazjenti pedjatriċi b’CML, l-aktar tossiċitajiet frekwenti kienu ċitopenji ta’ grad 3 jew 4 li jinvolvu newtropenji, tromboċitopenji u anemija. Dawn normalment iseħħu 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’ emorraġiji fis-sistema gastro-intestinali jew fit-tumur, għallinqas f’xi wħud 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 iseħħ l-aktar tul l-ewwel sitt ġimgħat tat-terapija, u minn hemm-il quddiem il-livelli kienu jibqgħu relattivament stabbli.

*Biokimika*

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

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

Deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi magħżula

*Riattivazzjoni tal-epatite B*

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

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Doża eċċessiva**

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

Popolazzjoni adulta

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

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

6400 mg (doża waħda): Każ wieħed irrappurtat fil-letteratura ta’ pazjent wieħed li sofra minn nawsja, rimettar, uġigħ fl-addome, deni, nefħa fil-wiċċ, għadd imnaqqas ta’ newtrofils, żieda fit-transaminases.

8 sa10 g (doża waħda): Rimettar u uġigħ gastrointestinali kienu rrappurtati.

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

**5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

**5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

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

Mekkaniżmu ta’ azzjoni

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

Effetti farmakodinamiċi

Imatinib huwa sustanza li tinpedixxi l-enzima protein-tyrosine kinase li b’saħħa tinpedixxi lill-Bcr-Abl tyrosine kinase fil-livelli *in vitro*, ċellulari u *in vivo*. Din is-sutanza 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-riċettur tyrosine kinases għall-fattur ta’ tkabbirderivat mill-plejtlets (PDGF), PDGF-R, u jinpedixxi effetti fil-livell ċellulari li jkunu medjati minn PDGF. Attivazzjoni kostituttiva tar-riċettur PDGF jew Abl protein tyrosine kinases bħala konsegwenza tal-fużjoni ma’ proteini diversi imseħħbin jew produzzjoni kostituttiva ta’ PDGF kienu implikati fil-patoġenesi ta’ MDS/MPD, HES/CEL u DFSP. Imatinib jinibixxi s-sinjalar u l-proliferazzjoni ta’ ċelluli mmexxija minn PDGFR regolat ħażin u attivit ta’ Abl kinase.

Studji kliniċi fil-lewkimja majelojd kronika

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

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

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

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

Il-varjant ewlieni ta’ l-effikaċa kien ir-rata ta’ rispons ematoloġiku, li ġie rapportat bħala, jew rispons ematoloġiku komplet, jew l-ebda evidenza ta’ lewkimja (i.e. tneħħija tal-blasts mill-mudullun u d-demm, iżda mingħajr l-irkupru sħiħ tad-demm periferali bħal f’ risposti kompluti), jew ir-ritorn għal CML fil-fażi kronika. F’dan l-istudju, 31% tal-pazjenti kellhom reazzjoni ematoloġika (36% f’pazjenti mhux ikkurati minn qabel u 22% f’pazjenti li kienu kurati minn qabel) (Tabella 2). Ir-rata tar-rispons kienet ukoll ogħla fil-pazjenti li ħadu doża ta’ 600 mg (33%) meta mqabbla mal-pazjenti li kienu ħadu doża ta’ 400 mg (16%, p=0.0220). L-istima kurrenti tas-sopravivenza medjana f’dawk li ma kienux ħadu trattament minn qabel u f’dawk li kienu ħaduh kienet ta’ 7.7 u 4.7 xhur, rispettivament.

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

**Tabella 2 Rispons f’adult bl-istudju CML**

|  |  |
| --- | --- |
|  | Studju 0102  Dejta ta’ 38 xahar  Majelojd *blast crisis*  (n=260) |
| % tal-pazjenti (*CI95*%) | |
| Rispons ematoloġiku1 | 31% (25.2‑36.8) |
| Rispons ematoloġiku komplet (CHR) | 8% |
| L-ebda evidenza ta’ lewkimja (NEL) | 5% |
| Ritorn għall-fażi l-kronika (RTC) | 18% |
| Rispons ċitoġenetiku maġġuri2 | 15% (11.2‑20.4) |
| Komplet | 7% |
| (Konfermati3) [95% CI] | (2%) [0.6‑4.4] |
| Parzjali | 8% |
| **1 Kriterji ta’ rispons ematoloġiku (ir-risponsijiet kollha jridu jkun ikkonfermati wara ≥ 4 ġimgħat):**  CHR: Studju 0110 [WBC < 10 x 109/L, plejtlets < 450 x109/L, majeloċita+metamajeloċita < 5% fid-demm, l-ebda blasts u promajeloċiti fid-demm, bażofils < 20%, l-ebda involviment ̀’l barra mill-mudullun] u fi studji 0102 u 0109 [ANC ≥ 1.5 x 109/L, plejtlets ≥ 100 x109/L, l-ebda blasts fid-demm, blasts fil-mudullun < 5% u l-ebda mard barra l-mudullun]  NEL L-istess kriterji bħal ta’ CHR imma ANC ≥ 1 x 109/l u plejtlets ≥ 20 x 109/l (0102 u 0109 biss)  RTC < 15% blasts fil-mudullun u fid-demm fil-periferiji, < 30% blasts+promajeloċiti fil-mudullun u fid-demm fil-periferiji, < 20% bażofils fid-demm fil-periferiji, l-ebda involviment ’l barra mill-mudullun ħlief għall-involviment tal-milsa u tal-fwied (għal 0102 u 0109 biss).  BM = Mudullun, PB = demm fil-periferiji  **2 Kriterji għar-risponsijiet ċitoġenetiċi:**  Rispons maġġuri jiġbor flimkien kemm ir-risponsijiet kompleti kif ukoll dawk parzjali: kompleti (0% ta’ metafasijietPh*+*), parzjali (1‑35%).  3 Rispons ċitoġenetiku komplet ikkonfermat permezz tat-tieni valutazzjoni ċitoġenetika tal-mudullun magħmula mill-inqas xahar wara l-ewwel studju fuq il-mudullun. | |

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

Total ta’ 51 pazjent pedjatriku li kienu għadhom kif ġew dijanjostikati b’CML fil-fażi kronika u li ma 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 tossiċita li tillimita d-doża. Il-kura b’ imatinib twassal għal rispons mgħaġġel f’pazjenti pedjatriċi li kienu għadhom kif ġew dijanjostikati b’CML b’CHR ta’ 78% wara 8 ġimgħat ta’ terapija. Ir-rata għolja ta’ CHR tkun missieħba b’żvilupp ta’ rispons ċitoġenetiku komplet (CCyR) ta’ 65% li jaqbel mar-riżultati miksuba fl-adulti. Minbarra hekk, rispons ċitoġenetiku parzjali (PCyR) kien evidenti f’16% għal MCyR ta’ 81%. Il-maġġoranza tal-pazjenti li kisbu CCyR żviluppaw is-CCyR bejn it-3 u l-10 xahar b’ħin medjan għar-rispons bażat fuq l-istima Kaplan-Meier ta’ 5.6 xhur.

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

Provi kliniċi f’Ph+ ALL

*Ph+ ALL li jkunu għadhom kif ġew dijanjostikati*: Fi studju kontrollat (ADE10) ta’ imatinib versus induzzjoni b’kimoterapija f’55 pazjent li kienu għadhom kif ġew dijanjostikati li għandhom minn 55 sena ‘l fuq, imatinib użat waħdu wassal għal rispons ematoloġiku komplet b’rata ogħla mill-kimoterapija (96.3% vs 50%; p=0.001). Meta terapija ta’ sokkors b’imatinib ingħatat f’pazjenti li ma urewx rispons jew li urew rispons fqir għall-kimoterapija, irriżulta li 9 pazjenti (81.8%) minn 11 kisbu rispons ematoloġiku komplet. Dan l-effett kliniku kien assoċjat ma’ tnaqqis akbar fil-bcr-abl transcripts fil-pazjenti kurati b’imatinib milli fil-fergħa tal-kimoterapija wara ġimgħatejn ta’ terapija (p=0.02). Il-pazjenti kollha rċevew imatinib u terapija konsolidata (ara Tabella 3) wara induzzjoni u l-livelli ta’ bcr-abl transcripts kienu identiċi fiż-żewġt ifriegħi mat-8 ġimgħa. Kif mistenni, fuq il-bażi ta’ kif ġie iddiżenjat dan l-istudju, ma kienux osservati differenzi fit-tul taż-żmien ta’ remissjoni, sopravivenza ħielsa mill-marda jew sopravivenza totali, għalkemm pazjenti li kellhom rispons molekulari komplet u li baqgħu b’residwu minimu tal-marda kellhom konsegwenzi aħjar fir-rigward taż-żmien ta’ remissjoni (p=0.01) kif ukoll is-sopravivenza ħielsa mill-marda (p=0.02).

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

**Tabella 3 Reġimen ta’ kimoterapija użata flimkien ma’ imatinib**

|  |  |
| --- | --- |
| **Studju ADE10** | |
| Qabel il-fażi | DEX 10 mg/m2orali, jum 1-5; CP 200 mg/m2 i.v., jum 3, 4, 5; MTX 12 mg għal ġot-teka, jum 1 |
| Induzzjoni tar-remissjoni | DEX 10 mg/m2orali, jum 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., jum 7, 14; IDA 8 mg/m2i.v. (0.5 h), jum 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m2i.v. (siegħa) jum 1; Ara-C 60 mg/m2i.v., jum 22-25, 29-32 |
| Terapija ta’ konsolidazzjoni I, III, V | MTX 500 mg/m2i.v. (24  siegħa), jum 1, 15; 6-MP 25 mg/m2orali, jum 1-20 |
| Terapija ta’ konsolidazzjoni II, IV | Ara-C 75 mg/m2i.v. (siegħa), jum 1-5; VM26 60 mg/m2i.v. (siegħa), jum 1-5 |
| **Studju AAU02** | |
| Terapija ta’ induInduction therapy (*de novo* Ph+ ALL) | Daunorubicin 30 mg/m2i.v., jum 1-3, 15-16; VCR 2 mg dosa totali i.v., jum 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m2i.v., jum 1, 8; prednisone 60 mg/m2orali, jum 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m2orali, jum 1-28; MTX 15 mg għal ġot-teka, jum 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg għal ġot-teka, jum 1, 8, 15, 22; methylprednisolone 40 mg għal ġot-teka, jum 1, 8, 15, 22 |
| Konsolidazzjoni (*de novo* Ph+ ALL) | Ara-C 1,000 mg/m2/12 siegħa i.v.(3 siegħa), jum 1-4; mitoxantrone 10 mg/m2i.v. jum 3-5; MTX 15 mg għal ġot-teka l, jum 1; methylprednisolone 40 mg għal ġot-teka, jum 1 |
| **Studju ADE04** | |
| Qabel il-fażi | DEX 10 mg/m2orali, jum 1-5; CP 200 mg/m2i.v., jum 3-5; MTX 15 mg għal ġot-teka, jum 1 |
| Terapija ta’ induzzjoni I | DEX 10 mg/m2orali, jum 1-5; VCR 2 mg i.v., jum 6, 13, 20; daunorubicin 45 mg/m2i.v., jum 6-7, 13-14 |
| Terapija ta’ induzzjoni II | CP 1 g/m2i.v. (siegħa), jum 26, 46; Ara-C 75 mg/m2i.v. (siegħa), jum 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m2orali, jum 26-46 |
| Terapija ta’ konsolidazzjoni | DEX 10 mg/m2orali, jum 1-5; vindesine 3 mg/m2i.v., jum 1; MTX 1.5 g/m2i.v. (24 siegħa), jum 1; etoposide 250 mg/m2i.v. (siegħa) days 4-5; Ara- C 2x 2 g/m2i.v. (3 siegħat, q 12-il siegħa), jum 5 |
| **Studju AJP01** | |
| Terapija ta’ induzzjoni | CP 1.2 g/m2i.v. (3 siegħat), jum 1; daunorubicin 60 mg/m2i.v. (siegħa), jum 1-3; vincristine 1.3 mg/m2i.v., jum 1, 8, 15, 21; prednisolone 60 mg/m2/jum orali |
| Terapija ta’ konsolidazzjoni | Kors tal-kimoterapija alternanti: doża ta’ kimoterapija għolja b’MTX 1 g/m2i.v. (24 siegħa), jum 1, u Ara-C 2 g/m2i.v. (q 12-il siegħa), jum 2-3, għal 4 ċikli |
| Manutenzjoni | VCR 1.3 g/m2i.v., jum 1; prednisolone 60 mg/m2orali, jum 1-5 |
| **Studju AUS01** | |
| Terapija ta’ induzzjoni-konsolidazzjoni | Reġimen iper-CVAD: CP 300 mg/m2i.v. (3 siegħat, q 12-il siegħa), jum 1-3; vincristine 2 mg i.v., jum 4, 11; doxorubicine 50 mg/m2i.v. (24 siegħa), jum 4; DEX 40 mg/jum on jum 1-4 u 11-14, alternat ma’ MTX 1 g/m2 i.v. (24 siegħa), jum 1, Ara-C 1 g/m2 i.v. (2 siegħa, q 12-il siegħa), jum 2-3 (total ta’ 8 korsijiet) |
| Manutenzjoni | VCR 2 mg i.v. kull xahar għal 13-il xahar; prednisolone 200 mg orali, 5 ġranet kull xahar għal 13-il xahar |
| Kull kors ta’ kura jinkludi l-użu ta’ sterojdi sabiex jiġi evitat mard tas-CNS | |
| Ara-C: cytosine arabinoside; CP: cyclophosphamide; DEX: dexamethasone; MTX: methotrexate; 6-MP: 6-mercaptopurine; VM26: Teniposide; VCR: vincristine; IDA: idarubicine; i.v.: għal ġol vini | |

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

**Tabella 4 Reġim ta’ kimoterapija użat flimkien ma’ imatinib fl-istudju I2301**

|  |  |
| --- | --- |
| Blokk 1 ta’ tisħiħ  (3 ġimgħat) | VP-16 (100 mg/m2/kuljum, IV): jiem 1‑5  Ifosfamide (1.8 g/m2/kuljum, IV): jiem 1‑5  MESNA (360 mg/m2/doża q3h, x 8 dożi/kuljum, IV): jiem 1‑5  G-CSF (5 μg/kg, SC): jiem 6‑15 jew sa ANC > 1500 *post nadir*  IT Methotrexate (aġġustat skont l-età): jum 1 BISS  Terapija IT tripla (aġġustata skont l-età): jum 8, 15 |
| Blokk 2 ta’ tisħiħ  (3 ġimgħat) | Methotrexate (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 dożi)iii: Jiem 2 u 3  Terapija IT tripla (aġġustata skont l-età): jum 1  ARA-C (3 g/m2/doża q 12 h x 4, IV): jiem 2 u 3  G-CSF (5 μg/kg, SC): jiem 4-13 jew sa ANC > 1500 *post nadir* |
| Blokk 1 ta’ tnedija mill-ġdid  (3 ġimgħat) | VCR (1.5 mg/m2/kuljum, IV): jiem 1, 8, u 15  DAUN (45 mg/m2/kuljum bolus, IV): jiem 1 u 2  CPM (250 mg/m2/doża q12h x 4 dożi, 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 *post nadir*  Terapija IT tripla (aġġustata skont l-età): jiem 1 u 15  DEX (6 mg/m2/kuljum, PO): jiem 1‑7 u 15‑21 |
| Blokk 1 ta’ intensifikazzjoni  (9 ġimgħat) | 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 dożi)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 *post nadir*  ARA-C (3 g/m2, q12h, IV): jiem 43, 44  L-ASP (6000 IUnitajiet/m2, IM): jum 44 |
| Blokk 2 ta’ tnedija mill-ġdid  (3 ġimgħat) | VCR (1.5 mg/m2/kuljum, IV): jiem 1, 8 u 15  DAUN (45 mg/m2/kuljum bolus, IV): jiem 1 u 2  CPM (250 mg/m2/doża q12h x 4 dożi, 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 *post nadir*  Terapija IT tripla (aġġustata skont l-età): jiem 1 u 15  DEX (6 mg/m2/kuljum, PO): jiem 1‑7 u 15‑21 |
| Blokk 2 ta’ intensifikazzjoni  (9 ġimgħat) | 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 dożi)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 *post nadir*  ARA-C (3 g/m2, q12h, IV): jiem 43, 44  L-ASP (6000 IUnitajiet/m2, IM): jum 44 |
| Manteniment  (ċikli ta’ 8 ġimgħat)  Ċikli 1–4 | 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 dożi)iii: jiem 2 u 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/ġimgħa, 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 |
| Manteniment  (ċikli ta’ 8 ġimgħat)  Ċiklu 5 | Irradjazzjoni kranjali (Blokk 5 biss)  12 Gy fi 8 frazzjonijiet għall-pazjenti kollha li huma CNS1 u CNS2 waqt id-dijanjosi  18 Gy f’10 frazzjonijiet għal pazjenti li huma CNS3 waqt id-dijanjosi  VCR (1.5 mg/m2/kuljum, IV): jiem 1, 29  DEX (6 mg/m2/kuljum, PO): jiem 1‑5; 29‑33  6-MP (75 mg/m2/kuljum, PO): jiem 11‑56 (Miżmuma 6-MP matul is-6‑10 ijiem ta’ irradjazzjoni kranjali mibdija fl-1 ġurnata ta’ Ċiklu 5. Ibda 6-MP fl-1el ġurnata wara t-tmiem tal-irradjazzjoni kranjali.)  Methotrexate (20 mg/m2/ġimgħa, PO): jiem 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 |
| Manteniment  (ċikli ta’ 8 ġimgħat)  Ċikli 6‑12 | VCR (1.5 mg/m2/kuljum, IV): jiem 1, 29  DEX (6 mg/m2/kuljum, PO): jiem 1‑5; 29‑33  6-MP (75 mg/m2/kuljum, PO): jiem 1‑56  Methotrexate (20 mg/m2/ġimgħa, PO): jiem 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 |

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

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

*Ph+ ALL li jirkadi/rifrattorju:* Meta imatinib ġie użat waħdu ftinib kadi/rPh+ ALL li jirkadi/rifrattorju, irriżulta li, fil-53 mill-411 pazjent li setgħu jiġu evalwati għar-rispons, f’rata ta’ rispons ematoloġiku ta’ 30% (9% kompleti) u rata ta’ rispons ċitoġenetiku maġġuri ta’ 23%. (Ta’ nota, mill-411 pazjent, 353 kienu kurati f’programm ta’ aċċess miżjud mingħajr ma kienet miġbura dejta dwar ir-rispons ewlieni). Il-ħin medjan għall-progressjoni fil-popolazzjoni ġenerali ta’ 411 pazjent b’ Ph+ ALL li jirkadi/rifrattorju kienet bejn 2.6 u 3.1 xhur, u s-sopravivenza medja globali fil-401 pazjent li setgħu jiġu evalwati kienet bejn 4.9 u 9 xhur. Id-dejta kienet simili meta kienet analizzata mill-ġdid sabiex tinkludi biss dawk il-pazjenti ta’ etajiet minn 55 sena ‘l fuq.

Provi kliniċi f’MDS/MPD

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

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

Barra minn hekk, 24 pazjent ieħor b2 (90.9%), 9/9 (100%) u 11/17 (64.7%), rispettiva21 pazjent kienu kurati b’imatinib 400 mg kuljum, waqt it-3 pazjenti l-oħra irċevew dożi aktar baxxi. Fi ħdax-il pazjent, tibdil fil-ġene PDGFR kien misjub, 9 minnhom kisbu CHR u 1 PHR. L-etajiet ta’ dawn il-pazjenti kienu bejn 2 u 79 sena. F’pubblikazzjoni reċenti tagħrif aġġornat minn 6 minn dawn il-11 il-pazjent żvela li dawn il-pazjenti kollha baqgħu taħt kontroll ċitoġenetiku (firxa ta’ bejn 32-38 xahar). L-istess pubblikazzjoni rappurtat dejta fuq żmien twil ta’ segwitu minn 12-il pazjent b’MDS/MPD b’tibdil fil-ġene PDGFR (5 pazjenti minn studju B2225). Dawn il-pazjenti irċevew imatinib għal medjan tabdil fil-ġene PDGFta’ 24 jum-60 xahar). F’6 minn dawn il-pazjenti, il-follow-up issa jaqbeż l-4 snin. Ħdax il-pazjent kisbu CHR malajr, għaxra kellhom fejqan għal kollox mill-anormalitajiet ċitoġenetiċi u tnaqqis jew tneħħija tat-transcripts ta’ fużjoni kif imkejjla mill-RT-PCR. Risponsijiet ematoloġiċi u ċitoġenetiċi inżammu għall-medja ta’ 49 xahar (medda bejn 19 u 60) u 47 xahar (medda ta’ 16-59), rispettivament. Is-sopravivenza ġenerali hija ta’ 65 xahar minn meta saret id-dijanjosi (medda ta’ 25-234). L-użu ta’ imatinib f’pazjenti li ma jkollhomx traslokazzjoni ġeneralment ma tirriżulta fl-ebda titjieb.

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

Provi Kliniċi f’HES/CEL

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

M'hemm l-ebda provi kkontrollati f’pazjenti pedjatriċi b’HES/CEL. Kienu rrappurtati 3 pazjenti b’HES u CEL b’assoċjazzjoni ma’ riarranġamenti tal-ġene PDGFR fi 3 pubblikazzjonijiet. L-età ta’ dawn il-pazjenti kienet minn 2 sa 16-il sena u imatinib ingħata f'doża ta’ 300 mg/m2 kuljum jew f’dożi li jvarjaw minn 200 sa 400 mg kuljum. Il-pazjenti kollha kellhom rispons ematoloġiku, rispons ċitoġenetiku u/jew rispons molekulari sħiħ.

Studji kliniċi f’DFSP

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

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

**5.2 Propretajiet farmakokinetiku**

Il-farmakokinetiċi ta’ imatinib

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

Assorbiment

Il-biodisponibiltà assoluta medja għall-imatinib hi ta’ 98%. Il-varjabilità minn pazjent għall-ieħor tal-livelli ta’ l-AUC ta’ imatinib fil-plażma wara li tkun ingħatat doża mill-ħalq, kienet kbira. Meta ingħata fl-istess ħin ma’ ikla li kien fiha ħafna xaħam, ir-rata li biha imatinib ġie assorbit tnaqqset b’ammont minimu (tnaqqis bi 11% fis-Cmax u titwil tat-tmax b’ 1.5 sigħat), bi tnaqqis żgħir fl-AUC (7.4%) meta mqabbla ma’ dawk ta’ pazjenti sajmin. L-effett ta’ operazzjonijiet gastro-intestinali li jkunu saru fl-imgħoddi fuq l-assorbiment tal- prodott mediċinali ma ġewx investigati.

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

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

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

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

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

Eliminazzjoni

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

Farmakokinetiċi tal-plażma

Wara li l- prodott mediċinali ngħatat mill-ħalq lil numru ta’ voluntiera li kienu f’saħħithom, it-t½ kien ta’ bejn wieħed u ieħor 18‑il siegħa, u dan jissuġerixxi li doża ta’ darba kuljum hija xieraqa. L-AUC medja tiżdied b’mod linjari ma’ żieda fid-doża, u ż-żieda fl-AUC medja hija wkoll proporzjonali għad-doża f’ dożi ta’ bejn 25‑1,000 mg ta’ imatinib mill-ħalq. Ma kien hemm l-ebda bidla fil-farmakokinetiċi ta’ imatinib meta ngħataw dożi ripetuti, u kien hemm akkumulazjoni ta’ 1.5‑2.5‑il darba fl-istat fiss meta d-doża ingħatat darba kuljum.

Farmakokinetiċi tal-popolazzjoni

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

Farmakokinetiċi fil-popolazzjoni pedjatrika

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

Skont ġabra ta’ analiżi farmakokinetika fost il-popolazzjoni ta’ pazjenti pedjatriċi b’disturbi ematoloġiċi (CML, PH+ALL, jew disturbi ematoloġiċi oħrajn ittrattati b’imatinib), it-tneħħija ta’ imatinib tiżdied skont l-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA). Wara korrezzjoni tal-effett tal-BSA, demografiċi oħrajn bħall-età, il-piż tal-ġisem u l-indiċi tal-massa tal-ġisem ma kellhomx effetti klinikament sinifikanti fuq l-esponiment għal imatinib. L-analiżi kkonfermat li l-esponiment għal imatinib f’pazjenti pedjatriċi mogħtija 260 mg/m2 darba kuljum (mhux aktar minn 400 mg darba kuljum) jew 340 mg/m2 darba kuljum (mhux aktar minn 600 mg darba kuljum) kienu l-istess bħal dawk f’pazjenti adulti li ngħataw 400 mg jew 600 mg imatinib darba kuljum.

Indeboliment fil-funzjoni tal-organi

Imatinib u s-sustanzi li jirriżultaw mill-metaboliżmu tiegħu ma jitneħħewx mill-kliewi f’xi ammonti li huma sinifikanti.Pazjenti li jsofru minn indeboliment tal-kliewi ħafif u moderat jidher li jkollhom esponiment akbar milli f’pazjenti b’funzjoni normali tal-kliewi. Iż-żieda tkun bejn 1.5‑il‑darba għal darbtejn akbar, li tikkorrispondi għal żieda ta’ 1.5‑il‑darba fl-AGP tal-plasma, li miegħu imatinib jintrabat bil-qawwa. Il-clearance tal-mediċina ħielsa ta’ imatinib hija probabli simili bejn pazjenti li jkollhom indeboliment tal-kliewi u dawk b’funzjoni tal-kliewi normali, peress li l-eliminazzjoni renali tirrappresenta mezz ta’ eliminazzjoni minuri għal imatinib (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

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

**5.3 Tagħrif ta’ qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

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

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

Il-fwied jidher li kien organu li jintlaqat mill-mediċina fil-firien u fil-klieb. Kien hemm żiediet 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 ġimgħatejn kien hemm effett tossiku qawwi fuq il-fwied, b’żieda fil-livelli ta’ l-enzimi tal-fwied, nekrożi taċ-ċelluli tal-fwied, nekrożi tat-tubu tal-bajl, u iperplażja tat-tubu tal-bajl.

F’xadini li kienu ħadu l-kura għal ġimgħatejn kien hemm effett tossiku fuq il-kliewi, b’mineralizzazzjoni fokali u twessigħ tat-tubi ż-żgħar tal-kliewi u nefrożi tubulari. Kien hemm żiediet 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 dożi ta’ ≥ 6 mg/kg fl-istudju li sar fuq 13-il ġimgħa, mingħajr ma kien hemm xi tibdil fil-parametri tas-serum jew ta’ l-awrina. Kien hemm rata ogħla ta’ infezzjonijiet opportunistiċi meta imatinib ingħata fit-tul.

Fi studju li sar fuq ix-xadini, fuq 39-il ġimgħa, ma ġiex stabbilit in-NOAEL (livell fejn ma jkunux osservati effetti avversi), bl-aktar doża baxxa ta’ 15 mg/kg, li tiġi bejn wieħed u ieħor terz ta’ l-ogħla doża possibbli fil-bniedem li hija 800 mg jekk wieħed 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 jiħżienu.

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

Fi studju fuq il-fertilità, f’firien ta’ sess maskili li ngħataw il- prodott mediċinali għal 70 jum qabel ma tgħammru, irriżulta li kien hemm tnaqqis fil-piż tat-testikoli u ta’ l-epididimu u anke tnaqqis fil-perċentwal ta’ sperma b’mobilità tajba, meta ntużat doża ta’ 60 mg/kg, li hi bejn wieħed u ieħor ekwivalenti għall-ogħla doża klinika possibbli ta’ 800 mg/jum, jekk wieħed iqis l-erja tas-superfiċje tal-ġisem. Dan ma rriżultax meta d-dożi li ntużaw kienu ta’ ≤ 20 mg/kg. Kien hemm ukoll xi tnaqqis żgħir sa moderat fil-produzzjoni ta’ l-isperma, fil-kelb, b’dożi 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-dożi kienu ≤ 20 mg/kg.

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

Imatinib kellu effett teratoġeniku fil-far, meta ngħata fiż-żmien l-organoġenesi f’dożi ta’ ≥ 100 mg/kg, li jiġu bejn wieħed u ieħor ekwivalenti għall-ogħla doża klinika ta’ 800 mg/jum, jekk wieħed 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’dożi ta’ ≤ 30 mg/kg.

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

Fi studju dwar l-effett kanċeroġenu fil-far li dam sentejn,meta imatinib 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 annimali.

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

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ eċċipjenti**

Imatinib Actavis 50 mg kapsuli iebsin

*Kontenut tal-kapsula*

Cellulose microcrystalline

Copovidone

Crospovidone

Sodium stearyl fumarate

Silica, hydrophobic colloidal

Silica, colloidal anhydrous

*Qoxra tal-kapsula*

Hypromellose

Titanium dioxide (E171)

Iron oxide yellow (E172)

*Inka tal-kitba*

Shellac

Black iron oxide (E172)

Propylene glycol

Ammonia solution

Potassium hydroxide

Imatinib Actavis 100 mg kapsuli iebsin

*Kontenut tal-kapsula*

Cellulose microcrystalline

Copovidone

Crospovidone

Sodium stearyl fumarate

Silica, hydrophobic colloidal

Silica, colloidal anhydrous

*Qoxra tal-kapsula*

Hypromellose

Titanium dioxide (E171)

Iron oxide yellow (E172)

Iron oxide red (E172)

*Inka tal-kitba*

Shellac

Black iron oxide (E172)

Propylene glycol

Ammonia solution

Potassium hydroxide

Imatinib Actavis 400 mg kapsuli iebsin

*Kontenut tal-kapsula*

Cellulose microcrystalline

Copovidone

Crospovidone

Sodium stearyl fumarate

Silica, hydrophobic colloidal

Silica, colloidal anhydrous

*Qoxra tal-kapsula*

Hypromellose

Titanium dioxide (E171)

Iron oxide yellow (E172)

Iron oxide red (E172)

Iron oxide black (E172)

*Inka tal-kitba*

Shellac Glaze-45%

Black iron oxide (E172)

Propylene glycol

Ammonium Hydroxide 28%

**6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

**6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Sentejn

**6.4 Prekwazjonijiet speċjali għall-ħażna**

Taħżinx f’temperatura ’l fuq minn 25°C.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mill-umdità.

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

Imatinib Actavis 50 mg kapsuli iebsin

Folji ta’ l-aluminium/PVC/Aclar. Folja waħda fiha 10 kapsuli.

Pakketi li fihom 30 jew 90 kapsuli.

Imatinib Actavis 100 mg kapsuli iebsin

Folji ta’ l-aluminium/PVC/Aclar. Folja wahda fiha 8 jew 10 kapsuli.

Pakketi li fihom 24, 48, 60, 96, 120 jew 180 kapsuli.

Imatinib Actavis 400 mg kapsuli iebsin

Folja ta’ l-aluminium/PVC/PVDC. Folja waħda fiha 10 kapsuli.

Pakketi li fihom 10, 30, 60 jew 90 kapsuli.

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

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema**

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

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

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

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78

IS-220 Hafnarfjörður

Iceland

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Imatinib Actavis 50 mg kapsuli iebsin

EU/1/13/825/001

EU/1/13/825/002

Imatinib Actavis 100 mg kapsuli iebsin

EU/1/13/825/003

EU/1/13/825/004

EU/1/13/825/005

EU/1/13/825/006

EU/1/13/825/007

EU/1/13/825/019

Imatinib Actavis 400 mg kapsuli iebsin

EU/1/13/825/020

EU/1/13/825/021

EU/1/13/825/022

EU/1/13/825/023

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 17 ta’ April 2013

**10. DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST**

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

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Imatinib Actavis 100 mg pilloli miksija b’rita

Imatinib Actavis 400 mg pilloli miksija b’rita

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Imatinib Actavis 100 mg pilloli miksija b’rita

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

*Eċċipjenti b'effett magħruf:*

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

Imatinib Actavis 400 mg pilloli miksija b’rita

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

*Eċċipjenti b'effett magħruf:*

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

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

**3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Pillola miksija b’rita (pillola).

Imatinib Actavis 100 mg pilloli miksija b’rita

Pillola tonda, b’ dijametru ta’ 9.2mm, bikonvessi, bejn isfar skur u kannella, miksija b'rita, immarkata bil-logo tal-kumpanija fuq naħa waħda u "36" bil-linja ta’ punteġġ fuq in-naħa l-oħra.

Il-pillola tista’ tinqasam f'dożi ugwali.

Imatinib Actavis 400 mg pilloli miksija b’rita

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

Il-linja ta’ punteġġ mhuwiex intenzjonat biex titkisser il-pillola.

**4. TAGĦRIF KLINIKU**

**4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Imatinib Actavis huwa indikat għall-kura ta’

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

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

Imatinib Actavis huwa indikat għall-

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

F’pazjenti adulti u pedjatriċi, l-effikaċja ta’ imatinib titkejjel skond ir-rati globali ta’ rispons ematoloġiku u ċitoġenetiku u sopravivenza mingħajr progressjoni ta’ CML, skond ir-rati ta’ rispons ematoloġiku u ċitoġenetiku f’Ph+ ALL, MDS/MPD, fuq rati ta’ rispons ematoloġiku f’HES/CEL u rispons oġġettiv f’pazjenti adulti b’DFSP li ma tkunx tista’ titneħħa b’operazzjoni u/jew li tkun metastatika. L’esperjenza bl-użu ta’ Imatinib Actavis f’dawk il-pazjenti b’MDS/MPD assoċjat ma bidla fl-arranġament tal-ġene ta’ PDGFR hija ferm limitata (ara sezzjoni 5.1). Ma jeżistu ebda studji kontrollati li juru li hemm xi vantaġġ kliniku jew li tiżdied is-sopravivenza f’dan il-mard.

**4.2 Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata**

It-terapija għandha tibda tingħata minn tabib li għandu esperjenza fil-kura ta’ pazjenti b’malinni ematoloġiċi u sarkomi malinni, kif huwa xieraq.

Pożoloġija

*Pożoloġija f’pazjenti adulti b’CML*

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

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

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

*Pożoloġija għal-CML f’ pazjenti pedjatriċi*

Id-dożi fit-tfal għandhom ikunu bbażati fuq l-erja tas-superfiċje tal-ġisem (mg/m2). Doża ta’ 340 mg/m2 kuljum hija rakkomandata fi tfal li jkollhom CML f’fażi kronika u CML fil-fażi l-avvanzata (sabiex ma tinqabiżx id-doża totali ta’ 800 mg). Il-kura tista’ tingħata 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.

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

*Pożoloġija għall-Ph+ ALL* *f’pazjenti adulti*

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

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

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

*Pożoloġija għall-Ph+ ALL fi tfal*

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

*Pożoloġija għal MDS/MPD*

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

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

*Pożoloġija għal HES/CEL*

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

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

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

*Pożoloġija għal DFSP*

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

*Tibdil tad-doża minħabba effetti avversi*

*Effetti avversi mhux ematoloġiċi*

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

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

*Effetti emataloġiċi avversi*

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

Tibdil fid-doża meta jkun hemm newtropenja u tromboċitopenja:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| HES/CEL (doża tal-bidu 100 mg | ANC < 1.0 x 109/L u/jew plejtlets < 50 x 109/L | 1. Waqqaf imatinib sakemm l-ANC ≥ 1.5 x 109/L u plejtlets ≥ 75 x 109/L. 2. Erġa ibda l-kura b’imatinib bid-doża ta’ qabel (i.e. qabel ir-reazzjoni avversa severa). |
| MSD/MPD (doża tal-bidu 400 mg)  HES/CEL (f’doża ta’ 400 mg) | ANC < 1.0 x 109/L u/jew plejtlets < 50 x 109/L | 1. Waqqaf imatinib sakemm ANC ≥ 1.5 x 109/L u plejtlets ≥ 75 x 109/L. 2. Erġa ibda l-kura b’imatinib bid-doża ta’ qabel (i.e. qabel ir-reazzjoni avversa severa). 3. Fil-każ ta’ rikorrenza ta’ ANC < 1.0 x 109/L u/jew il-plejtlets < 50 x 109/L, erġa irrepeti Nru. 1 u erġa ibda imatinib b’doża mnaqqsa ta’ 300 mg. |
| CML fil-fażi kronika pedjatrika  (doża tal-bidu 340 mg/m2) | ANC < 1.0 x 109/L  u/ jew  plejtlets < 50 x 109/L | 1. Waqqaf imatinib sakemm l-ANC ≥ 1.5 x 109/L u l-plejtlets ≥ 75 x 109/L.  2. Erġa ibda l-kura b’imatinib bid-doża ta’ qabel (i.e. qabel ir-reazzjoni avversa severa).  3. Fil-każ li l-ANCjerga’ < 1.0 x 109/L u/jew il-plejtlets < 50 x 109/L, erġa irrepeti Nru. 1 u erġa ibda imatinib b’doża mnaqqsa ta’ 260 mg/m2. |
| CML fil-blast crisis u Ph+ ALL (doża tal-bidu 600 mg) | aANC < 0.5 x 109/L  u/jew  plejtelets < 10 x 109/L | 1. Ara jekk iċ-ċitopenja hiex relatata mal-lewkimja (aspirat mill-mudullun jew bijospija).  2. Jekk iċ-ċitopenja ma tkunx relatata mal-lewkimja, naqqas id-doża ta’ imatinib għal 400 mg.  3. Jekk iċ-ċitopenja tippersisti għal ġimgħatejn,erġa naqqas għal 300 mg.  4. Jekk iċ-ċitopenja tippersisti għal 4 ġimgħat u għada mhix relatata mal-lewkimja, waqqaf imatinib sakemm ANC ≥ 1 x 109/L u l-plejtlets ≥ 20 x 109/L, imbagħad erġa ibda l-kura b’300 mg. |
| CML fil-fażi aċċelerata pedjatrika u blast crisis (doża tal-bidu 340 mg/m2) | aANC < 0.5 x 109/L  u/jew  plejtelets < 10 x 109/L | 1. Ara jekk iċ-ċitopenja hiex relatata mal-lewkimja (aspirat mill-mudullun jew bijospija).  2. Jekk iċ-ċitopenja ma tkunx relatata mal-lewkimja, naqqas id-doża ta’ imatinib għal 260 mg/m2.  3. Jekk iċ-ċitopenja tippersisti għal ġimgħatejn,erġa naqqas għal 200 mg/m2.  4. Jekk iċ-ċitopenja tippersisti għal 4 ġimgħat u għada mhix relatata mal-lewkimja, waqqaf imatinib sakemm ANC ≥ 1 x 109/L u l-plejtlets ≥ 20 x 109/L, imbagħad erġa ibda l-kura b’200 mg/m2. |
| DFSP (f’doża 800 mg) | ANC < 1.0 x 109/L u/jew plejtelets < 50 x 109/L | 1. Waqqaf imatinib sakemm l-ANC ≥ 1.5 x 109/L u l-plejtlets ≥ 75 x 109/L. 2. Erġa ibda l-kura b’imatinib bid-doża ta’ 600 mg. 3. Fil-każ ta’ rikorrenza ANCjerga’ < 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. |
| ANC = l-għadd assolut tan-newtrofils (*absolute neutrophil count*) | | |
| a li sseħħ wara mill-anqas xahar mill-bidu tal-kura | | |

Popolazzjonijiet speċjali

*L-użu pedjatriku:* M’hemmx esperjenza dwar l-użu fit-tfal b’CML taħt sentejn u bemmx esperjenza dwar l(ara sezzjoni 5.1). Hemm esperjenza limitata ħafna dwar l-użu fit-tfal b’MDS/MPD, DFSP, u HES/CEL.

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

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

Klassifika ta’ fwied li ma jkunx jaħdem normali:

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

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

AST = aspartate aminotransferase

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

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

Metodu ta 'amministrazzjoni

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

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

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

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

**4.3 Kontraindikazzjonijiet**

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

Sensittività eċċessiva għas-*soya* jew tal-karawett.

**4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Meta imatinib jingħata fl-istess ħin ma’ prodotti mediċinali oħra, jista’ jkun hemm potenzjal ta’ nuqqas ta’ qbil magħhom. Wieħed għandu joqgħod attent meta imatinib jittieħed 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 mediċinali li jinduċu is-*CYP3A4* (ez., dexamethasone, phenytoin, carbamazepine, rifampicin, phenobarbital, jew *Hypericum perforatum*, magħruf ukoll bħala *St. John’s Wort*) jista’ jwassal biex inaqqas l-ammont ta’ imatinib li hu espost, u b’hekk iżid r-riskju li l-kura fil-fatt ma taħdimx. Għaldaqstant, l-użu fl-istess ħin, ta’ sustanzi li jinduċu bil-qawwa lis-*CYP3A4*, ma’ imatinib, għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5).

Ipotirojdiżmu

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

Epatotossiċità

Il-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-demm periferiku u enzimi tal-fwied għandhom ikunu monitorati bir-reqqa (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8, u 5.2). Għandu jingħad li pazjenti bssir l-aktar permezz tal-fwied, u 13% biss ta’l-eskrezzjoni hija minn ġol-kliewi. F’pa

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

Retenzjoni ta’ fluwidi

Każijiet ta’ retenzjoni severa ta’ fluwidi (effużjoni mill-plewra, edima, edima tal-pulmun, axxite, edima 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 ħafna li l-pazjenti jintiżnu b’mod regolari. Żieda fil-piż mhux mistennija għandha tkun investigata bir-reqqa u jekk ikun hemm bżonn għandhom jingħataw għajnuna ta’ support u jittieħdu miżuri terapewtiċi. Fi provi kliniċi, kien hemm żieda ta’ dawn il-każijiet f’pazjenti anzjani u dawk li kienu sofrew minn mard tal-qalb. Għaldaqstant, għandu jkun hemm kawtela f’pazjenti li qalbhom ma taħdimx normali.

Pazjenti b’mard tal-qalb

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

F’pazjenti b’sindrome ipereżinofilika (HES) b'infiltrazzjoni okkulta ta' ċelloli HES fi ħdan il-mijokardijum, każijiet iżolati ta’ xokk kardjoġeniku/ disfunzjoni tal-ventrikolu tax-xellug ġew assoċjati ma' degranulazzjoni taċ-ċelloli HES hekk kif pazjenti bdew terapija b’imatinib. Il-kondizzjoni kienet rappurtata bħala riversibbli meta ingħataw sterojdi b’mod sistemiku, 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 tat-terapija b’imatinib għandha titqies fil-popolazzjoni HES/CEL qabel ma tibda l-kura.

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

Emorraġija gastrointestinali

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

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

Sindrome tad-diżintegrazzjoni tat-tumur

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

Riattivazzjoni tal-epatite B

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

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

Fototossiċità

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

Mikroanġjopatija trombotika

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

Kienu rrappurtati każijiet ta’ dewmien fir-rata li biha ikunu qed jikbru tfal u preadoloxxenti mogħtija imatinib. Fi studju ta’ osservazzjoni 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 sottogruppi żgħar irrispettivament mill-istat ta’ pubertà jew sess. Huwa rrakkomandat li wieħed josserva mill-qrib ir-rata li biha jkunu qed jikbru t-tfal meta jingħataw trattament b’imatinib (ara sezzjoni 4.8).

Eċċipjenti

*Lecithin (soya)*

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

*Sodium*

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

**4.5 Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta’ interazzjoni**

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

Dawk is-sustanzi li jinibixxu l-attività CYP3A4 ta’ l-isoenzima ċitokromju P450 (eż. inibituri tal-protease bħal indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; sustanzi kontra l-moffa azole inkluż ketoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole; ċerti makrolidi bħal erythromycin, clarithromycin u telithromycin) jistgħu jnaqqsu l-metaboliżmu u b’hekk iżidu il-konċentrazzjonijiet ta’ imatinib. Kien hemm żieda sinifikanti fl-ammont ta’ Imatinib esponut (is-Cmax 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.

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

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

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

Imatinib iżid is-Cmax 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 (ez., cyclosporine, pimozide, tacrolimus, sirolimus, ergotamine, diergotamine, fentanyl, alfentanil, terfenadine, bortezomib, docetaxel u quinidine). Imatinib jista’ jżid il-konċentrazzjoni fil-plażma ta’ mediċini oħrajn li jiġu metabolizzati permezz tas-CYP3A4(ez., triazolo-benzodiazepines, sustanzi bħal dihydropyridine li jibblokkaw il-kanali li minnhom jgħaddi l-kalċju għal ġoċ-ċelluli, xi tipi ta’ sustanzi li jinibixxu lill-HMG-CoA reductase, jiġifieri l-istatins, eċċ.).

Minħabba żieda fir-riskji magħrufa ta' fsada flimkien mal-użu ta' imatinib (eż. 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-metaboliżmu ta’ metoprolol medjat b’CYP2D6, b’żieda tas-Cmax u l-AUC ta’ metoprolol b’madwar 23% (90%CI [1.16‑1.30]). Tibdil fid-doża ma jidrux li huma neċessarji meta imatinib jingħata flimkien ma’ sottostrati ta’ CYP2D6, madankollu hija konsiljata l-attenzjoni għal sottostrati ta’ CYP2D6 b’medda terapewtika dejqa bħal metoprolol. F’pazjenti kkurati b’metoprolol il-monitoraġġ kliniku għandu jkun meqjus.

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

Għaldaqstant għandha tintuża kawtela meta jkunu qed jintużaw dożi għoljin ta’ imatinib u paracetamol flimkien.

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

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

**4.6 Fertilità, tqala u treddigħ**

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

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

Tqala

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

Treddigħ

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

Fertilità

Fi studji mhux kliniċi, il-fertilità f’firien irġiel u nisa ma kenitx affettwata, minkejja li kienu osservati effetti fuq il-parametri riproduttivi (ara sezzjoni 5.3). Ma sarux studji fuq pazjenti mogħtija imatinib u l-effetti tiegħu fuq il-fertilità u l-gametoġenesi. Pazjenti imħassba dwar il-fertilità meta qed jingħataw kura b’ imatinib għandhom jikkonsultaw mat-tabib tagħhom.

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati li jista’ jkollhom effetti oħra mhux mixtieqa, bħal sturdament, vista mċajpra jew nuqqas ta’ rqad waqt il-kura b’imatinib. Għaldaqstant, għandu jkun rakkomandat li dejjem tintuża l-kawtela waqt is-sewqan jew waqt xi tħaddim ta’ magni.

**4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

Fi provi kliniċi b’CML, it-twaqqif tal-mediċina minħabba reazzjonijiet avversi tal-mediċina kienu osservati f’2.4% tal-pazjenti li jkunu għadhom kif ġew dijanjostikati, 4% tal-pazjenti fil-fażi kronika avvanzata wara li falliet terapija b’interferon, 4% tal-pazjenti fil-fażi aċċelerata wara li falliet terapija b’interferon u 5% tal-pazjenti bi blast crisis wara li falliet it-terapija b’interferon. F’GIST, il-mediċina tal-istudju kellha titwaqqaf minħabba 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 minħabba l-marda nnifisha. Fl-istudju f’pazjenti b’ GIST li ma jistax jitneħħa b’operazzjoni u/jew li huwa metastatiku 7 (5%) tal-pazjenti ħassew CTC grad 3/4 fsada GI (3 pazjenti), fsada fit-tumur (3 pazjenti) jew it-tnejn (pazjent 1). Il-post fejn kienu it-tumuri GI jista’ jkun il-kawża tal-fsada (ara sezzjoni 4.4). GI u fsada tat-tumur jistgħu jkunu serji u kulltant jwasslu għall-mewt. Fiż-żewġ każijiet, l-aktar effett avvers relatat mal-mediċina li kien rappurtat (≥ 10%) kienu tqallih ħafif, rimettar, dijarrea, uġigħ addominali, għejja, majalġja, bugħawwieġ u raxx. Edimi suprfiċjali kienu sejbiet komuni fl-istudji kollha u kienu deskritti l-aktar mad-dawra ta’ l-għajnejn jew fir-riġlejn. Madankollu, dawn l-edemi rarament kienu severi u jistgħu jkunu maniġġjati b’dijuretiċi, miżuri ta’ support oħrajn jew billi titnaqqas id-doża ta’ imatinib.

Meta imitanib kien kombinat ma’ dożi għolja ta’ kimoterapija f’pazjenti b’Ph+ ALL, tossiċità mumentanja tal-fwied dehret bħala żieda fil-livelli ta’ transaminases u bilirubin fid-demm. Meta wieħed iqis id-databażi 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-databażi dwar is-sigurtà għal tfal b’Ph+ALL hija limitata ħafna minkejja li ma kinux identifikati problemi ġodda dwar is-sigurtà.

Reazzjonijiet avversi varji bħall effużjoni fil-plewra, axxite, edima pulmonari u żieda mgħaġġla tal-piż b’edima superfiċjali jew mingħajra tista’ tkun deskritta b’mod kollettiv bħala “retenzjoni ta’ fluwidi”. Dawn ir-reazzjonijiet normalment jistgħu jiġu maniġġjati billi jitwaqqaf imatinib b’mod temporanju u b’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 konġestiva, u insuffiċjenza tal-kliewi. Ma kienx hemm sejbiet ta’ sigurtà speċjali fi provi kliniċi pedjatriċi.

Reazzjonijiet avversi

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

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

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

**Tabella 1 Sommarju f’tabella ta’ reazzjonijiet avversi**

|  |  |
| --- | --- |
| **Infezzjonijiet u infestazzjonijiet** | |
| *Mhux Komuni* | Herpes zoster, herpes simplex, nasofarinġite, pulmonite1, sinużite, ċellulite, infezzjoni tan-naħa ta’ fuq tal-passaġġ respiratorju, influwenza, infezzjoni tal-passaġġ tal-awrina, gastro-enteretite, sepsi |
| *Rari* | Infezzjoni tal-fungu |
| *Mhux magħruf* | Riattivazzjoni tal-epatite B\* |
| **Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)** | |
| *Rari* | Sindrometad-diżintegrazzjoni tat-tumur |
| *Mhux magħruf* | Emorraġija mit-tumur/nekrożi tat-tumur\* |
| **Disturbi fis-sistema immuni** | |
| *Mhux magħruf* | Xokk anafilattiku\* |
| **Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika** | |
| *Komuni ħafna* | Newtropenja, tromboċitopenja, anemija |
| *Komuni* | Panċitopenja, newtropenija bid-deni |
| *Mhux komuni* | Tromboċitemija, limfopenja, dipressjoni tal-mudullun, eżinofolja, limfadenopatija |
| *Rari* | Anemija emolitika, mikroanġjopatija trombotika |
| **Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni** | |
| *Komuni* | Anoressija |
| *Mhux komuni* | Ipokalimija, żieda fl-aptit, ipofosfatemija, nuqqas ta’ aptit, deidrazzjoni, gotta, iperuriċemija, iperkalċimija, ipergliċimija, iponatrimija |
| *Rari* | Iperkalimija, ipomagneżimja |
| **Disturbi psikjatriċi** | |
| *Komuni* | Nuqqas ta’ rqad |
| *Mhux komuni* | Dipressjoni, tnaqqis fil-libido, ansjetà |
| *Rari* | Stat konfużjonali |
| **Disturbi fis-sistema nervuża** | |
| *Komuni ħafna* | Uġigħ ta’ ras2 |
| *Komuni* | Sturdament, paresteżija, tibdil tat-togħma, ipoesteżija |
| *Mhux komuni* | Emigranja, ngħas, sinkope, newropatija periferali, tixkil fil-memorja, xjatika, sindrome tas-sieq irrekwieta, tregħid, emorraġija ċerebrali |
| *Rari* | Żieda fil-pressjoni ta’ ġol kranju, konvulżjonijiet, nevrite ottika |
| *Mhux magħruf* | Edima ċerebrali\* |
| **Disturbi fl-għajnejn** | |
| *Komuni* | Edema ta’ ħabbet il-għajn, żieda fid-dmugħ, emorraġija tal-konġuntiva, konġuntivite, għajn tinħass xotta, vista mċajpra |
| *Mhux komuni* | Irritazzjoni ta’ l-għajnejn, uġigħ fl-għajnejn, edema orbitali, emorraġija fl-isklera, emorraġija fir-retina, blefarite, edema makulari |
| *Rari* | Katarretti, glawkoma, papilledema |
| *Mhux magħruf* | Emorraġija fil-vitriju\* |
| **Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika** | |
| *Mhux komuni* | Vertigo, tisfir fil-widnejn, telf tas-smigħ |
| **Disturbi fil-qalb** | |
| *Mhux komuni* | Palpitazzjonijiet, takikardja, insuffiċjenza konġestiva tal-qalb3, edema fil-pulmun |
| *Rari* | Arritmija, fibrillazzjoni atrijali, attakk tal-qalb, infart mijokardijaku, anġina pectoris, effużjoni perikardjali |
| *Mhux magħruf* | Perikardite\*, tamponade kardijaku\* |
| **Disturbi vaskulari4** | |
| *Komuni* | Fwawar, emorraġija |
| *Mhux komuni* | Pressjoni għolja, ematoma, ematoma subdurali, kesħa periferali, pressjoni baxxa, fenomenu ta’ Raynaud |
| *Mhux magħruf* | Trombożi/emboliżmu\* |
| **Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali** | |
| *Komuni* | Qtugħ ta’ nifs, epistassi, sogħla |
| *Mhux komuni* | Effużjoni fil-plewra5, uġigħ fil-farinġi u fil-larinġi, farinġite |
| *Rari* | Uġigħ fil-plewra, fibrożi fil-pulmun, pressjoni għolja fil-pulmun, emorraġija fil-pulmun |
| *Mhux magħruf* | Insuffiċjenza respiratorja akuta11\*, marda tal-interstizju tal-pulmun\* |
| **Disturbi gastro-intestinali** | |
| *Komuni ħafna* | Dardir, dijarea, rimettar, dispepsja, uġigħ fl-addome6 |
| *Komuni* | Gass fl-istonku, nefħa fl-addome, ittella’ mill-istonku, stitikezza, ħalq xott, gastrite |
| *Mhux komuni* | Stomatite, ulċeri fil-ħalq, emorraġija gastro-intestinali7, tifwieq, melena, esofaġite, axxite, ulċera fl-istonku, rimettar tad-demm, kejlite, disfaġja, pankrejatite |
| *Rari* | Kolite, iljus, marda ta’ l-infjammazzjoni ta’ l-imsaren |
| *Mhux magħruf* | Ileus/imblukkar tal-imsaren\*, titqib gastro-intestinali\*, divertikulite\*, ektażja vaskulari tal-antrum tal-istonku (GAVE)\* |
| **Disturbi fil-fwied u fil-marrara** | |
| *Komuni* | Żieda fl-enżimi epatiċi |
| *Mhux komuni* | Iperbilirubinemija, epatite, suffejra |
| *Rari* | Insuffiċjenza epatika8,nekrożi epatika |
| **Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda** | |
| *Komuni ħafna* | Edema mad-dawra ta’ l-għajnejn, dermatite/ekżema/raxx |
| *Komuni* | Ħakk, edema fil-wiċċ, ġilda xotta, ħmura, alopeċja, tgħereq ħafna matul il-lejl, reazzjoni ta’ fotosensittività |
| *Mhux komuni* | Raxx bil-ponot, kontużjoni, żieda fl-għaraq, urtikarja, ekkimożi, tidbenġel malajr, ipotrikożi, ipopigmentazzjoni tal-ġilda, dermatite esfoljattiva, onikoklażi, follikulite, tikkek ħomor fil-ġilda, psorajiżi, purpura, iperpigmentazzjoni tal-ġilda, joħorġu l-imsiemer |
| *Rari* | Dermatożi newtrofilika bid-deni akuta (sindrome ta’ Sweet), telf ta’ kulur fid-dwiefer, edima anġionewrotika, raxx bl-infafet, eritema multiforme, vaskulite lewkoklastika, sindrome ta’ Stevens-Johnson, pustulożi ekżantematuża mifruxa akuta (AGEP) |
| *Mhux magħruf* | Sindrome ta’ eritrodisasteżija palmoplantari\*, keratożi *lichenoid*\*, *lichen planus*\*, nekrolisi tossika tal-epidermide\*, raxx ikkawżat mill-mediċina b’eosinofilja u sintomi sistemiċi (DRESS - *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*)\*, psewdoporfirja\* |
| **Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi** | |
| *Komuni ħafna* | Spażmi fil-muskoli u bugħawwieġ, uġigħ muskoluskeletrali inklużi mijalġja9, artralġja, u uġigħ fl-għadam10 |
| *Komuni* | Nefħa fil-ġogi |
| *Mhux komuni* | Ebusija fil-ġogi u l-muskoli |
| *Rari* | Dgħjufija muskolari, artrite, rabdomijoliżi/mijopatija |
| *Mhux magħruf* | Nekrosi mhux vaskulari/nekrosi tal-ġenbejn\*, ittardjar fit-tkabbir tat-tfal\* |
| **Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja** | |
| *Mhux komuni* | Uġigħ renali, demm fl-awrina, insuffiċjenza renali akuta, żieda fil-frekwenza ta’ l-awrina |
| *Mhux magħruf* | Nekrosi mhux vaskulari/nekrosi tal-ġenbejn\*, ittardjar fit-tkabbir tat-tfal\* |
| **Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider** | |
| *Mhux komuni* | Ginekomastja, funzjoni ħażina ta’ l-erezzjoni, menorraġja, mestrwazzjoni irregolari, funzjoni sesswali ħażina, uġigħ fir-ras tal-beżżula, tkabbir tas-sider, edema fl-iskrotu |
| *Rari:* | corpus luteum emorraġiku/ċesta ta’ l-ovarji emorraġika |
| **Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata** | |
| *Komuni ħafna* | Ritenzjoni ta’ fluwidi u edema, għeja |
| *Komuni* | Dgħjufija, deni, anasarca, dehxiet, tregħid |
| *Mhux komuni* | Uġigħ fis-sider, tħossok ma tiflaħx |
| **Investigazzjonijiet** | |
| *Komuni ħafna* | Żieda fil-piż |
| *Komuni* | Tnaqqis fil-piż |
| *Mhux komuni* | Krejatinina fid-demm tiżdied, creatine phosphokinase fid-demm jiżdied, lactate dehydrogenase jiżdied, alkaline phosphatise fid-demm jiżdied |
| *Rari* | Amylase fid-demm jiżdied |

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

1 Pulmonite kienet irrappurtata b’mod l-aktar komuni f’pazjenti b’CML trasformat u f’pazjenti b’GIST.

2 Uġigħ ta’ ras kien l-aktar komuni f’pazjenti b’GIST.

3 Fuq bażi ta’ sena-pazjent, każijiet kardijaċi inkluża insuffiċjenza tal-qalb konġestiva dehru b’mod aktar komuni f’pazjenti b’CML trasformat milli f’pazjenti b’CML kroniku.

4 Fwawar kienu l-aktar komuni f’pazjenti b’GIST u fsada (ematoma, emorraġija) kienet l-aktar komuni f’pazjenti b’GIST u b’CML trasformat (CML-AP u CML-BC).

5 Effużjoni fil-plewra kienet irrappurtata b’mod aktar komuni f’pazjenti b’GIST u f’pazjenti b’CML trasformat (CML-AP u CML-BC) milli f’pazjenti b’CML kroniku.

6+7 Uġigħ fl-addome u emorraġija gastro-intestinali dehru b’mod l-aktar komuni f’pazjenti b’GIST.

8 Xi każijiet fatali ta’ insuffiċjenza epatika u ta’ nekrożi epatika kienu rrappurtati.

9 Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq ġie osservat uġigħ muskoluskeletrali matul it-trattament b’imatinib jew wara lil jitwaqqaf għal kollox.

10 Uġigħ muskoluskeletrali u każijiet relatati dehru b’mod aktar komuni f’pazjenti b’CML trasformat u f’pazjenti b’GIST.

11 Każijiet fatali kienu rrappurtati f’pazjenti b’marda avanzata, infezzjonijiet severi, newtropenija severa u kondizzjonijiet serji oħra fl-istess waqt.

*Anormalitajiet fit-testijiet tal-laboratorju*

*Ematoloġija*

Fil-każ ta’ CML, ċitopenji, l-aktar newtropinja u tromboċitopinja, dejjem kienu sejbiet konsistenti, f’kull studju li sar, u kien hemm anke indikazzjonijiet li l-frekwenza tagħhom kienet tiżdied meta kienu jintużaw dożi kbar ta’ ≥ 750 mg (fl-istudju ta’ fażi I). Madankollu,il-frekwenzi ta’ ċitopenji dehru biċ-ċar li kienu jiddependu wkoll fuq l-istadju tal-marda, tant li l-frekwenzi ta’ newtropinji tat-3 jew ir-4 grad (ANC < 1.0 x 109/L) u tromboċitpenji (għadd tal-plejtlets < 50 x 109/L) kienu bejn 4‑6 darbiet ogħla fil-*blast crisis* jew fil-fażi l-imgħaġġla (59‑64% u 44‑63% fil-każijiet ta’ newtropinja 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% newtropinja u 8.9% tromboċitopenja). F’CML, fil-fażi l-kronika, li kienet għada kif ġiet dijanjostikata, kien hemm newtropinja tar-4 grad (ANC < 0.5 x 109/L) u tromboċitopenja (għadd tal-plejtlets < 10 x 109/L) f’ 3.6% u f’ < 1% tal-pazjenti, rispettivament. Dawn il-fażijiet ta’ newtropinja u tromboċitopenja damu medja ta’ bejn 2‑3 ġimgħat u minn 3 sa 4 ġimgħat, rispettivament. Dawn l-effetti s-soltu jitilqu jew bi tnaqqis fid-doża, jew inkella billi l-kura b’imatinib tieqaf għal ftit, biss f’xi każijiet rari għandu mnejn ikun hemm bżonn li l-kura saħansitra titwaqqaf għal kollox. F’pazjenti pedjatriċi b’CML, l-aktar tossiċitajiet frekwenti kienu ċitopenji ta’ grad 3 jew 4 li jinvolvu newtropenji, tromboċitopenji u anemija. Dawn normalment iseħħu 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’ emorraġiji fis-sistema gastro-intestinali jew fit-tumur, għallinqas f’xi wħud 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 iseħħ l-aktar tul l-ewwel sitt ġimgħat tat-terapija, u minn hemm-il quddiem il-livelli kienu jibqgħu relattivament stabbli.

*Biokimika*

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

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

Deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi magħżula

*Riattivazzjoni tal-epatite B*

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

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Doża eċċessiva**

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

Popolazzjoni adulta

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

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

6400 mg (doża waħda): Każ wieħed irrappurtat fil-letteratura ta’ pazjent wieħed li sofra minn nawsja, rimettar, uġigħ fl-addome, deni, nefħa fil-wiċċ, għadd imnaqqas ta’ newtrofils, żieda fit-transaminases.

8 sa10 g (doża waħda): Rimettar u uġigħ gastrointestinali kienu rrappurtati.

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

**5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

**5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

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

Mekkaniżmu ta’ azzjoni

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

Effetti farmakodinamiċi

Imatinib huwa sustanza li tinpedixxi l-enzima protein-tyrosine kinase li b’saħħa tinpedixxi lill-Bcr-Abl tyrosine kinase fil-livelli *in vitro*, ċellulari u *in vivo*. Din is-sutanza 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-riċettur tyrosine kinases għall-fattur ta’ tkabbirderivat mill-plejtlets (PDGF), PDGF-R, u jinpedixxi effetti fil-livell ċellulari li jkunu medjati minn PDGF. Attivazzjoni kostituttiva tar-riċettur PDGF jew Abl protein tyrosine kinases bħala konsegwenza tal-fużjoni ma’ proteini diversi imseħħbin jew produzzjoni kostituttiva ta’ PDGF kienu implikati fil-patoġenesi ta’ MDS/MPD, HES/CEL u DFSP. Imatinib jinibixxi s-sinjalar u l-proliferazzjoni ta’ ċelluli mmexxija minn PDGFR regolat ħażin u attivit ta’ Abl kinase.

Studji kliniċi fil-lewkimja majelojd kronika

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

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

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

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

Il-varjant ewlieni ta’ l-effikaċa kien ir-rata ta’ rispons ematoloġiku, li ġie rapportat bħala, jew rispons ematoloġiku komplet, jew l-ebda evidenza ta’ lewkimja (i.e. tneħħija tal-blasts mill-mudullun u d-demm, iżda mingħajr l-irkupru sħiħ tad-demm periferali bħal f’ risposti kompluti), jew ir-ritorn għal CML fil-fażi kronika. F’dan l-istudju, 31% tal-pazjenti kellhom reazzjoni ematoloġika (36% f’pazjenti mhux ikkurati minn qabel u 22% f’pazjenti li kienu kurati minn qabel) (Tabella 2). Ir-rata tar-rispons kienet ukoll ogħla fil-pazjenti li ħadu doża ta’ 600 mg (33%) meta mqabbla mal-pazjenti li kienu ħadu doża ta’ 400 mg (16%, p=0.0220). L-istima kurrenti tas-sopravivenza medjana f’dawk li ma kienux ħadu trattament minn qabel u f’dawk li kienu ħaduh kienet ta’ 7.7 u 4.7 xhur, rispettivament.

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

**Tabella 2 Rispons f’adult bl-istudju CML**

|  |  |
| --- | --- |
|  | Studju 0102  Dejta ta’ 38 xahar  Majelojd *blast crisis*  (n=260) |
| % tal-pazjenti (*CI95*%) | |
| Rispons ematoloġiku1 | 31% (25.2‑36.8) |
| Rispons ematoloġiku komplet (CHR) | 8% |
| L-ebda evidenza ta’ lewkimja (NEL) | 5% |
| Ritorn għall-fażi l-kronika (RTC) | 18% |
| Rispons ċitoġenetiku maġġuri2 | 15% (11.2‑20.4) |
| Komplet | 7% |
| (Konfermati3) [95% CI] | (2%) [0.6‑4.4] |
| Parzjali | 8% |
| **1 Kriterji ta’ rispons ematoloġiku (ir-risponsijiet kollha jridu jkun ikkonfermati wara ≥ 4 ġimgħat):**  CHR: Studju 0110 [WBC < 10 x 109/L, plejtlets < 450 x109/L, majeloċita+metamajeloċita < 5% fid-demm, l-ebda blasts u promajeloċiti fid-demm, bażofils < 20%, l-ebda involviment ̀’l barra mill-mudullun] u fi studji 0102 u 0109 [ANC ≥ 1.5 x 109/L, plejtlets ≥ 100 x109/L, l-ebda blasts fid-demm, blasts fil-mudullun < 5% u l-ebda mard barra l-mudullun]  NEL L-istess kriterji bħal ta’ CHR imma ANC ≥ 1 x 109/l u plejtlets ≥ 20 x 109/l (0102 u 0109 biss)  RTC < 15% blasts fil-mudullun u fid-demm fil-periferiji, < 30% blasts+promajeloċiti fil-mudullun u fid-demm fil-periferiji, < 20% bażofils fid-demm fil-periferiji, l-ebda involviment ’l barra mill-mudullun ħlief għall-involviment tal-milsa u tal-fwied (għal 0102 u 0109 biss).  BM = Mudullun, PB = demm fil-periferiji  **2 Kriterji għar-risponsijiet ċitoġenetiċi:**  Rispons maġġuri jiġbor flimkien kemm ir-risponsijiet kompleti kif ukoll dawk parzjali: kompleti (0% ta’ metafasijietPh*+*), parzjali (1‑35%).  3 Rispons ċitoġenetiku komplet ikkonfermat permezz tat-tieni valutazzjoni ċitoġenetika tal-mudullun magħmula mill-inqas xahar wara l-ewwel studju fuq il-mudullun. | |

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

Total ta’ 51 pazjent pedjatriku li kienu għadhom kif ġew dijanjostikati b’CML fil-fażi kronika u li ma 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 tossiċita li tillimita d-doża. Il-kura b’ imatinib twassal għal rispons mgħaġġel f’pazjenti pedjatriċi li kienu għadhom kif ġew dijanjostikati b’CML b’CHR ta’ 78% wara 8 ġimgħat ta’ terapija. Ir-rata għolja ta’ CHR tkun missieħba b’żvilupp ta’ rispons ċitoġenetiku komplet (CCyR) ta’ 65% li jaqbel mar-riżultati miksuba fl-adulti. Minbarra hekk, rispons ċitoġenetiku parzjali (PCyR) kien evidenti f’16% għal MCyR ta’ 81%. Il-maġġoranza tal-pazjenti li kisbu CCyR żviluppaw is-CCyR bejn it-3 u l-10 xahar b’ħin medjan għar-rispons bażat fuq l-istima Kaplan-Meier ta’ 5.6 xhur.

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

Provi kliniċi f’Ph+ ALL

*Ph+ ALL li jkunu għadhom kif ġew dijanjostikati*: Fi studju kontrollat (ADE10) ta’ imatinib versus induzzjoni b’kimoterapija f’55 pazjent li kienu għadhom kif ġew dijanjostikati li għandhom minn 55 sena ‘l fuq, imatinib użat waħdu wassal għal rispons ematoloġiku komplet b’rata ogħla mill-kimoterapija (96.3% vs 50%; p=0.001). Meta terapija taomplet b’rata ogħla mi f’55 pazjent li kienu għurewx rispons jew li urew rispons fqir għall-kimoterapija, irriżulta li 9 pazjenti (81.8%) minn 11 kisbu rispons ematoloġiku komplet. Dan l-effett kliniku kien assoċjat ma’ tnaqqis akbar fil-bcr-abl transcripts fil-pazjenti kurati b’imatinib milli fil-fergħa tal-kimoterapija wara ġimgħatejn ta’ terapija (p=0.02). Il-pazjenti kollha rċevew imatinib u terapija konsolidata (ara Tabella 3) wara induzzjoni u l-livelli ta’ bcr-abl transcripts kienu identiċi fiż-żewġt ifriegħi mat-8 ġimgħa. Kif mistenni, fuq il-bażi ta’ kif ġie iddiżenjat dan l-istudju, ma kienux osservati differenzi fit-tul taż-żmien ta’ remissjoni, sopravivenza ħielsa mill-marda jew sopravivenza totali, għalkemm pazjenti li kellhom rispons molekulari komplet u li baqgħu b’residwu minimu tal-marda kellhom konsegwenzi aħjar fir-rigward taż-żmien ta’ remissjoni (p=0.01) kif ukoll is-sopravivenza ħielsa mill-marda (p=0.02).

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

**Tabella 3 Reġimen ta’ kimoterapija użata flimkien ma’ imatinib**

|  |  |
| --- | --- |
| **Studju ADE10** | |
| Qabel il-fażi | DEX 10 mg/m2orali, jum 1-5; CP 200 mg/m2 i.v., jum 3, 4, 5; MTX 12 mg għal ġot-teka, jum 1 |
| Induzzjoni tar-remissjoni | DEX 10 mg/m2orali, jum 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., jum 7, 14; IDA 8 mg/m2i.v. (0.5 h), jum 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m2i.v. (siegħa) jum 1; Ara-C 60 mg/m2i.v., jum 22-25, 29-32 |
| Terapija ta’ konsolidazzjoni I, III, V | MTX 500 mg/m2i.v. (24 siegħa), jum 1, 15; 6-MP 25 mg/m2orali, jum 1-20 |
| Terapija ta’ konsolidazzjoni II, IV | Ara-C 75 mg/m2i.v. (siegħa), jum 1-5; VM26 60 mg/m2i.v. (siegħa), jum 1-5 |
| **Studju AAU02** | |
| Terapija ta’ induInduction therapy (*de novo* Ph+ ALL) | Daunorubicin 30 mg/m2i.v., jum 1-3, 15-16; VCR 2 mg dosa totali i.v., jum 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m2i.v., jum 1, 8; prednisone 60 mg/m2orali, jum 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m2orali, jum 1-28; MTX 15 mg għal ġot-teka, jum 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg għal ġot-teka, jum 1, 8, 15, 22; methylprednisolone 40 mg għal ġot-teka, jum 1, 8, 15, 22 |
| Konsolidazzjoni (*de novo* Ph+ ALL) | Ara-C 1,000 mg/m2/12 siegħa i.v.(3 siegħa), jum 1-4; mitoxantrone 10 mg/m2i.v. jum 3-5; MTX 15 mg għal ġot-teka l, jum 1; methylprednisolone 40 mg għal ġot-teka, jum 1 |
| **Studju ADE04** | |
| Qabel il-fażi | DEX 10 mg/m2orali, jum 1-5; CP 200 mg/m2i.v., jum 3-5; MTX 15 mg għal ġot-teka, jum 1 |
| Terapija ta’ induzzjoni I | DEX 10 mg/m2orali, jum 1-5; VCR 2 mg i.v., jum 6, 13, 20; daunorubicin 45 mg/m2i.v., jum 6-7, 13-14 |
| Terapija ta’ induzzjoni II | CP 1 g/m2i.v. (siegħa), jum 26, 46; Ara-C 75 mg/m2i.v. (siegħa), jum 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m2orali, jum 26-46 |
| Terapija ta’ konsolidazzjoni | DEX 10 mg/m2orali, jum 1-5; vindesine 3 mg/m2i.v., jum 1; MTX 1.5 g/m2i.v. (24 siegħa), jum 1; etoposide 250 mg/m2i.v. (siegħa) days 4-5; Ara- C 2x 2 g/m2i.v. (3 siegħat, q 12-il siegħa), jum 5 |
| **Studju AJP01** | |
| Terapija ta’ induzzjoni | CP 1.2 g/m2i.v. (3 siegħat), jum 1; daunorubicin 60 mg/m2i.v. (siegħa), jum 1-3; vincristine 1.3 mg/m2i.v., jum 1, 8, 15, 21; prednisolone 60 mg/m2/jum orali |
| Terapija ta’ konsolidazzjoni | Kors tal-kimoterapija alternanti: doża ta’ kimoterapija għolja b’MTX 1 g/m2i.v. (24 siegħa), jum 1, u Ara-C 2 g/m2i.v. (q 12-il siegħa), jum 2-3, għal 4 ċikli |
| Manutenzjoni | VCR 1.3 g/m2i.v., jum 1; prednisolone 60 mg/m2orali, jum 1-5 |
| **Studju AUS01** | |
| Terapija ta’ induzzjoni-konsolidazzjoni | Reġimen iper-CVAD: CP 300 mg/m2i.v. (3 siegħat, q 12-il siegħa), jum 1-3; vincristine 2 mg i.v., jum 4, 11; doxorubicine 50 mg/m2i.v. (24 siegħa), jum 4; DEX 40 mg/jum on jum 1-4 u 11-14, alternat ma’ MTX 1 g/m2 i.v. (24 siegħa), jum 1, Ara-C 1 g/m2 i.v. (2 siegħa, q 12-il siegħa), jum 2-3 (total ta’ 8 korsijiet) |
| Manutenzjoni | VCR 2 mg i.v. kull xahar għal 13-il xahar; prednisolone 200 mg orali, 5 ġranet kull xahar għal 13-il xahar |
| Kull kors ta’ kura jinkludi l-użu ta’ sterojdi sabiex jiġi evitat mard tas-CNS | |
| Ara-C: cytosine arabinoside; CP: cyclophosphamide; DEX: dexamethasone; MTX: methotrexate; 6-MP: 6-mercaptopurine; VM26: Teniposide; VCR: vincristine; IDA: idarubicine; i.v.: għal ġol vini | |

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

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

|  |  |
| --- | --- |
| Blokk 1 ta’ tisħiħ  (3 ġimgħat) | VP-16 (100 mg/m2/kuljum, IV): jiem 1‑5  Ifosfamide (1.8 g/m2/kuljum, IV): jiem 1‑5  MESNA (360 mg/m2/doża q3h, x 8 dożi/kuljum, IV): jiem 1‑5  G-CSF (5 μg/kg, SC): jiem 6‑15 jew sa ANC > 1500 *post nadir*  IT Methotrexate (aġġustat skont l-età): jum 1 BISS  Terapija IT tripla (aġġustata skont l-età): jum 8, 15 |
| Blokk 2 ta’ tisħiħ  (3 ġimgħat) | Methotrexate (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 dożi)iii: Jiem 2 u 3  Terapija IT tripla (aġġustata skont l-età): jum 1  ARA-C (3 g/m2/doża q 12 h x 4, IV): jiem 2 u 3  G-CSF (5 μg/kg, SC): jiem 4-13 jew sa ANC > 1500 *post nadir* |
| Blokk 1 ta’ tnedija mill-ġdid  (3 ġimgħat) | VCR (1.5 mg/m2/kuljum, IV): jiem 1, 8, u 15  DAUN (45 mg/m2/kuljum bolus, IV): jiem 1 u 2  CPM (250 mg/m2/doża q12h x 4 dożi, 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 *post nadir*  Terapija IT tripla (aġġustata skont l-età): jiem 1 u 15  DEX (6 mg/m2/kuljum, PO): jiem 1‑7 u 15‑21 |
| Blokk 1 ta’ intensifikazzjoni  (9 ġimgħat) | 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 dożi)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 *post nadir*  ARA-C (3 g/m2, q12h, IV): jiem 43, 44  L-ASP (6000 IUnitajiet/m2, IM): jum 44 |
| Blokk 2 ta’ tnedija mill-ġdid  (3 ġimgħat) | VCR (1.5 mg/m2/kuljum, IV): jiem 1, 8 u 15  DAUN (45 mg/m2/kuljum bolus, IV): jiem 1 u 2  CPM (250 mg/m2/doża q12h x 4 dożi, 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 *post nadir*  Terapija IT tripla (aġġustata skont l-età): jiem 1 u 15  DEX (6 mg/m2/kuljum, PO): jiem 1‑7 u 15‑21 |
| Blokk 2 ta’ intensifikazzjoni  (9 ġimgħat) | 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 dożi)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 *post nadir*  ARA-C (3 g/m2, q12h, IV): jiem 43, 44  L-ASP (6000 IUnitajiet/m2, IM): jum 44 |
| Manteniment  (ċikli ta’ 8 ġimgħat)  Ċikli 1–4 | 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 dożi)iii: jiem 2 u 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/ġimgħa, 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 |
| Manteniment  (ċikli ta’ 8 ġimgħat)  Ċiklu 5 | Irradjazzjoni kranjali (Blokk 5 biss)  12 Gy fi 8 frazzjonijiet għall-pazjenti kollha li huma CNS1 u CNS2 waqt id-dijanjosi  18 Gy f’10 frazzjonijiet għal pazjenti li huma CNS3 waqt id-dijanjosi  VCR (1.5 mg/m2/kuljum, IV): jiem 1, 29  DEX (6 mg/m2/kuljum, PO): jiem 1‑5; 29‑33  6-MP (75 mg/m2/kuljum, PO): jiem 11‑56 (Miżmuma 6-MP matul is-6‑10 ijiem ta’ irradjazzjoni kranjali mibdija fl-1 ġurnata ta’ Ċiklu 5. Ibda 6-MP fl-1el ġurnata wara t-tmiem tal-irradjazzjoni kranjali.)  Methotrexate (20 mg/m2/ġimgħa, PO): jiem 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 |
| Manteniment  (ċikli ta’ 8 ġimgħat)  Ċikli 6‑12 | VCR (1.5 mg/m2/kuljum, IV): jiem 1, 29  DEX (6 mg/m2/kuljum, PO): jiem 1‑5; 29‑33  6-MP (75 mg/m2/kuljum, PO): jiem 1‑56  Methotrexate (20 mg/m2/ġimgħa, PO): jiem 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 |

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

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

*Ph+ ALL li jirkadi/rifrattorju:* Meta imatinib ġie użat waħdu ftinib kadi/rifrattorju jirkadi/rifrattorju, irriżulta li, fil-53 mill-411 pazjent li setgħu jiġu evalwati għar-rispons, f’rata ta’ rispons ematoloġiku ta’ 30% (9% kompleti) u rata ta’ rispons ċitoġenetiku maġġuri ta’ 23%. (Ta’ nota, mill-411 pazjent, 353 kienu kurati f’programm ta’ aċċess miżjud mingħajr ma kienet miġbura dejta dwar ir-rispons ewlieni). Il-ħin medjan għall-progressjoni fil-popolazzjoni ġenerali ta’ 411 pazjent b’ Ph+ ALL li jirkadi/rifrattorju kienet bejn 2.6 u 3.1 xhur, u s-sopravivenza medja globali fil-401 pazjent li setgħu jiġu evalwati kienet bejn 4.9 u 9 xhur. Id-dejta kienet simili meta kienet analizzata mill-ġdid sabiex tinkludi biss dawk il-pazjenti ta’ etajiet minn 55 sena ‘l fuq.

Provi kliniċi f’MDS/MPD

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

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

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

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

Provi Kliniċi f’HES/CEL

Prova klinika waħda *open label*, f’ħafna ċentri, ta’ fażi II (studju B2225) kienet imwettaqa billi imatinib kien ittestjat f’popolazzjonijiet diversi ta’ pazjenti li jsofru minn mard li jheddu l-ħajja assoċjati ma’ Abl, Kit jew PDGFR proteini tyrosine kinases. Dan l-istudju kien jinkludi 14-il pazjent b’HES/CEL li kienu trattati b’imatinib minn 100 mg sa 1,000 mg kuljum. 162 pazjent ieħor b’HES/CEL, rappurtati f’35 rapporti ta’ każijiet u serje ta’ każijiet li ġew publikati irċevew imatinib b’dożi ta’ bejn 75 mg sa 800 mg kuljum. Anormalitajiet ċitoġenetiċi kienu evalwati f’117, mill-popolazzjoni totali ta’ 176 pazjent. F’61 minn dawn il-117 pazjent FIP1L1-PDGFRα fusion kinase kien identifikat. Erba7 pazjent FIP1L1-PDGFRenu evalwati f’117 rapporti tα f’3 rapporti oħra li ġew publikati. Il-65 pazjent kollha li kienu posittivi għal FIP1L1-PDGFRα fusion kinase kisbu CHR li nżamm sostnut għal xhur (medda ta’ bejn 1+ sa 44+ xhur ċensurati fil-ħin meta ġew rappurtati). Hekk kif kien rappurtat f’publikazzjoni riċenti, 21 minn dawn is-65 pazjent kisbu wkoll remissjoni kompleta molekulari b’segwitu medju ta’ 28 xahar (medda ta’13-67 xahar). L-etajiet ta’ dawn il-pazjenti kienu bejn 25 u 72 sena. Minbarra hekk, titjieb fis-sintomoloġija u anormalitajiet oħrajn fil-funzjoni ħażina ta’ l-organi kienu rappurtati mill-investigaturi fir-rapporti ta’ dawn il-każijiet. Titjieb kienu rappurtati fis-sistemi kardijaċi, nervużi, ġilda/tessut ta’ taħt il-ġilda, respiratorju/toraċiku/medjastinali/muskolu-skeletrali/ tessut konnettiv*/*vaskulari, u organi gastro-intestinali.

M'hemm l-ebda provi kkontrollati f’pazjenti pedjatriċi b’HES/CEL. Kienu rrappurtati 3 pazjenti b’HES u CEL b’assoċjazzjoni ma’ riarranġamenti tal-ġene PDGFR fi 3 pubblikazzjonijiet. L-età ta’ dawn il-pazjenti kienet minn 2 sa 16-il sena u imatinib ingħata f'doża ta’ 300 mg/m2 kuljum jew f’dożi li jvarjaw minn 200 sa 400 mg kuljum. Il-pazjenti kollha kellhom rispons ematoloġiku, rispons ċitoġenetiku u/jew rispons molekulari sħiħ.

Studji kliniċi f’DFSP

Prova klinika waħda tavafażi II, *open label*, f’ħafna ċentri (studju B2225) kienet imwettaqa b’12-il pazjent b’DFSP kurata b’imatinib 800 mg kuljum. L-etajiet tal-pazjenti kienu ta’ bejn 23 u 75 sena; DFSP kien metastatiku, reġa ħareġ fil-post wara li kien tneħħa b’operazzjoni, u kien meqjus li aħjar ma terġax issir operazzjoni oħra ta’ tneħħija, fil-ħin tad-dħul fl-istudju. L-evidenza primarja ta’ l-effikaċja kienet bażata fuq rati ta’ rispons oġġettivi. Mit-12-il pazjent reklutat, 9 urew rispons, wieħed komplet u 8 parzjali. Wara, tlieta minn dawk li urew rispons parzjali tneħħitilhom il-marda permezz ta’operazzjoni. It-terapija fi studju B2225 damet medja ta’ 6.2 xhur, l-aktar li damet kienet 24.3 xhur. 6 pazjenti oħra b’DFSP kurati b’imatinib kienu rappurtati f’5 rapporti dwar każijiet, b’etajiet li jvarjaw minn 18-il xahar sa 49 sena. Il-pazjenti adulti rappurtati fil-publikazzjoni kienu kurati jew b’400 mg (4 każijiet) jew 800 mg (każ 1) imatinib kuljum. Ħames (5) pazjenti urew rispons, 3 komplet u 2 parzjali. Il-tul medjan tat-terapija tal-publikazzjoni kien ivarja bejn 4 ġimgħat u aktar minn 20 xahar. It-translokazzjoni t(17:22)[(q22:q13)], jew il-prodott tal-ġene tiegħu, instab fil-pazjenti kollha li urew rispons għall-kura b’imatinib.

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

**5.2 Propretajiet farmakokinetiku**

Il-farmakokinetiċi ta’ imatinib

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

Assorbiment

Il-biodisponibiltà assoluta medja għall-imatinib hi ta’ 98%. Il-varjabilità minn pazjent għall-ieħor tal-livelli ta’ l-AUC ta’ imatinib fil-plażma wara li tkun ingħatat doża mill-ħalq, kienet kbira. Meta ingħata fl-istess ħin ma’ ikla li kien fiha ħafna xaħam, ir-rata li biha imatinib ġie assorbit tnaqqset b’ammont minimu (tnaqqis bi 11% fis-Cmax u titwil tat-tmax b’ 1.5 sigħat), bi tnaqqis żgħir fl-AUC (7.4%) meta mqabbla ma’ dawk ta’ pazjenti sajmin. L-effett ta’ operazzjonijiet gastro-intestinali li jkunu saru fl-imgħoddi fuq l-assorbiment tal- prodott mediċinali ma ġewx investigati.

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

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

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

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

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

Eliminazzjoni

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

Farmakokinetiċi tal-plażma

Wara li l- prodott mediċinali ngħata mill-ħalq lil numru ta’ voluntiera li kienu f’saħħithom, it-t½ kien ta’ bejn wieħed u ieħor 18‑il siegħa, u dan jissuġerixxi li doża ta’ darba kuljum hija xieraqa. L-AUC medja tiżdied b’mod linjari ma’ żieda fid-doża, u ż-żieda fl-AUC medja hija wkoll proporzjonali għad-doża f’ dożi ta’ bejn 25‑1,000 mg ta’ imatinib mill-ħalq. Ma kien hemm l-ebda bidla fil-farmakokinetiċi ta’ imatinib meta ngħataw dożi ripetuti, u kien hemm akkumulazjoni ta’ 1.5‑2.5‑il darba fl-istat fiss meta d-doża ingħatat darba kuljum.

Farmakokinetiċi tal-popolazzjoni

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

Farmakokinetiċi fil-popolazzjoni pedjatrika

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

Skont ġabra ta’ analiżi farmakokinetika fost il-popolazzjoni ta’ pazjenti pedjatriċi b’disturbi ematoloġiċi (CML, PH+ALL, jew disturbi ematoloġiċi oħrajn ittrattati b’imatinib), it-tneħħija ta’ imatinib tiżdied skont l-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA). Wara korrezzjoni tal-effett tal-BSA, demografiċi oħrajn bħall-età, il-piż tal-ġisem u l-indiċi tal-massa tal-ġisem ma kellhomx effetti klinikament sinifikanti fuq l-esponiment għal imatinib. L-analiżi kkonfermat li l-esponiment għal imatinib f’pazjenti pedjatriċi mogħtija 260 mg/m2 darba kuljum (mhux aktar minn 400 mg darba kuljum) jew 340 mg/m2 darba kuljum (mhux aktar minn 600 mg darba kuljum) kienu l-istess bħal dawk f’pazjenti adulti li ngħataw 400 mg jew 600 mg imatinib darba kuljum.

Indeboliment fil-funzjoni tal-organi

Imatinib u s-sustanzi li jirriżultaw mill-metaboliżmu tiegħu ma jitneħħewx mill-kliewi f’xi ammonti li huma sinifikanti.Pazjenti li jsofru minn indeboliment tal-kliewi ħafif u moderat jidher li jkollhom esponiment akbar milli f’pazjenti b’funzjoni normali tal-kliewi. Iż-żieda tkun bejn 1.5‑il‑darba għal darbtejn akbar, li tikkorrispondi għal żieda ta’ 1.5‑il‑darba fl-AGP tal-plasma, li miegħu imatinib jintrabat bil-qawwa. Il-clearance tal- prodott mediċinali ħielsa ta’ imatinib hija probabli simili bejn pazjenti li jkollhom indeboliment tal-kliewi u dawk b’funzjoni tal-kliewi normali, peress li l-eliminazzjoni renali tirrappresenta mezz ta’ eliminazzjoni minuri għal imatinib (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

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

**5.3 Tagħrif ta’ qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

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

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

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

F’xadini li kienu ħadu l-kura għal ġimgħatejn kien hemm effett tossiku fuq il-kliewi, b’mineralizzazzjoni fokali u twessigħ tat-tubi ż-żgħar tal-kliewi u nefrożi tubulari. Kien hemm żiediet 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 dożi ta’ ≥ 6 mg/kg fl-istudju li sar fuq 13-il ġimgħa, mingħajr ma kien hemm xi tibdil fil-parametri tas-serum jew ta’ l-awrina. Kien hemm rata ogħla ta’ infezzjonijiet opportunistiċi meta imatinib ingħata fit-tul.

Fi studju li sar fuq ix-xadini, fuq 39-il ġimgħa, ma ġiex stabbilit in-NOAEL (livell fejn ma jkunux osservati effetti avversi), bl-aktar doża baxxa ta’ 15 mg/kg, li tiġi bejn wieħed u ieħor terz ta’ l-ogħla doża possibbli fil-bniedem li hija 800 mg jekk wieħed 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 jiħżienu.

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

Fi studju fuq il-fertilità, f’firien ta’ sess maskili li ngħataw il- prodott mediċinali għal 70 jum qabel ma tgħammru, irriżulta li kien hemm tnaqqis fil-piż tat-testikoli u ta’ l-epididimu u anke tnaqqis fil-perċentwal ta’ sperma b’mobilità tajba, meta ntużat doża ta’ 60 mg/kg, li hi bejn wieħed u ieħor ekwivalenti għall-ogħla doża klinika possibbli ta’ 800 mg/jum, jekk wieħed iqis l-erja tas-superfiċje tal-ġisem. Dan ma rriżultax meta d-dożi li ntużaw kienu ta’ ≤ 20 mg/kg. Kien hemm ukoll xi tnaqqis żgħir sa moderat fil-produzzjoni ta’ l-isperma, fil-kelb, b’dożi 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-dożi kienu ≤ 20 mg/kg.

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

Imatinib kellu effett teratoġeniku fil-far, meta ngħata fiż-żmien l-organoġenesi f’dożi ta’ ≥ 100 mg/kg, li jiġu bejn wieħed u ieħor ekwivalenti għall-ogħla doża klinika ta’ 800 mg/jum, jekk wieħed 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’dożi ta’ ≤ 30 mg/kg.

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

Fi studju dwar l-effett kanċeroġenu fil-far li dam sentejn,meta imatinib 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 annimali.

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

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ eċċipjenti**

Kontenut tal-kapsula

Cellulose microcrystalline

Copovidone

Crospovidone

Sodium stearyl fumarate

Silica, hydrophobic colloidal

Silica, colloidal anhydrous

Qoxra tal-pillola

Polyvinyl alchol part. hydrolised

Talc

Iron oxide yellow (E172)

Titanium dioxide (E171)

Iron oxide red (E172)

Lecithin (soya) (E322)

Xanthan gum (E415)

**6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

**6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Imatinib Actavis 100 mg pilloli miksija b’rita

Sentejn

Imatinib Actavis 400 mg pilloli miksija b’rita

Wieħed u għoxrin xahar

**6.4 Prekwazjonijiet speċjali għall-ħażna**

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

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mill-umdità.

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

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

Imatinib Actavis 100 mg pilloli miksija b’rita

Pakketti li fihom 10, 20, 30, 60, 90, 120 jew 180 pilloli miksija b’rita.

Imatinib Actavis 400 mg pilloli miksija b’rita

Pakketti li fihom 10, 30, 60 jew 90 pilloli miksija b’rita.

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

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema**

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

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78

IS-220 Hafnarfjörður

Iceland

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Imatinib Actavis 100 mg pilloli miksija b’rita

EU/1/13/825/008

EU/1/13/825/009

EU/1/13/825/010

EU/1/13/825/011

EU/1/13/825/012

EU/1/13/825/013

EU/1/13/825/014

Imatinib Actavis 400 mg pilloli miksija b’rita

EU/1/13/825/015

EU/1/13/825/016

EU/1/13/825/017

EU/1/13/825/018

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 17 ta’ April 2013

**10. DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST**

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

**ANNESS II**

**A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT**

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

**Ċ**. **KONDIZZJONIJIET OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

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

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

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

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

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

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

Ċ. KONDIZZJONIJIET OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

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

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

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

Mhux applikabbli.

**ANNESS III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA’ TAGĦRIF**

A. TIKKETTAR

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Imatinib Actavis 50 mg kapsuli iebsin

imatinib

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

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

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

30  kapsuli iebsin

90  kapsuli iebsin

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Użu orali.

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

Uża biss kif jgħidlek it-tabib.

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Taħżinx f’temperatura ’l fuq minn 25°C.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mill-umdità.

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

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Actavis Group PTC ehf.

220 Hafnarfjörður

Iceland

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/13/825/001 30  kapsuli

EU/1/13/825/002 90  kapsuli

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Imatinib Actavis 50 mg

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

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

**18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA**

PC {numru}

SN {numru}

NN {numru}

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Imatinib Actavis 50 mg kapsuli

imatinib

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

[Actavis logo]

**3. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OĦRAJN**

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Imatinib Actavis 100 mg kapsuli iebsin

imatinib

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

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

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

24 kapsuli iebsin

48 kapsuli iebsin

60 kapsuli iebsin

96 kapsuli iebsin

120 kapsuli

180 kapsuli iebsin

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Użu orali.

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

Uża biss kif jgħidlek it-tabib.

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Taħżinx f’temperatura ’l fuq minn 25°C.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mill-umdità.

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

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Actavis Group PTC ehf.

220 Hafnarfjörður

Iceland

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/13/825/003 24 kapsuli

EU/1/13/825/004 48 kapsuli

EU/1/13/825/019 60 kapsuli

EU/1/13/825/005 96 kapsuli

EU/1/13/825/006 120 kapsuli

EU/1/13/825/007 180 kapsuli

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Imatinib Actavis 100 mg

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

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

**18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA**

PC {numru}

SN {numru}

NN {numru}

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Imatinib Actavis 100 mg capsules

imatinib

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

[Actavis logo]

**3. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OĦRAJN**

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Imatinib Actavis 400 mg kapsuli iebsin

imatinib

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

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

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

10 kapsuli iebsin

30 kapsuli iebsin

60 kapsuli iebsin

90 kapsuli iebsin

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Użu orali.

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

Uża biss kif jgħidlek it-tabib.

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Taħżinx f’temperatura ’l fuq minn 25°C.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mill-umdità.

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

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Actavis Group PTC ehf.

220 Hafnarfjörður

Iceland

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/13/825/020 10 kapsuli

EU/1/13/825/021 30 kapsuli

EU/1/13/825/022 60 kapsuli

EU/1/13/825/023 90 kapsuli

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Imatinib Actavis 400 mg

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

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

**18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA**

PC {numru}

SN {numru}

NN {numru}

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Imatinib Actavis 400 mg kapsuli

imatinib

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

[Actavis logo]

**3. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OĦRAJN**

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Imatinib Actavis 100 mg pilloli miksija b’rita

imatinib

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

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

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Fih lecithin (soya) (E322).

Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

10  pilloli miksija b’rita

20  pilloli miksija b’rita

30  pilloli miksija b’rita

60  pilloli miksija b’rita

90  pilloli miksija b’rita

120  pilloli miksija b’rita

180  pilloli miksija b’rita

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Użu orali.

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

Uża biss kif jgħidlek it-tabib.

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

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

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mill-umdità.

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

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Actavis Group PTC ehf.

220 Hafnarfjörður

Iceland

**12. NUMRU(I) TA L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/13/825/008 10  pilloli

EU/1/13/825/009 20  pilloli

EU/1/13/825/010 30  pilloli

EU/1/13/825/011 60  pilloli

EU/1/13/825/012 90  pilloli

EU/1/13/825/013 120  pilloli

EU/1/13/825/014 180  pilloli

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Imatinib Actavis 100 mg

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

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

**18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA**

PC {numru}

SN {numru}

NN {numru}

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Imatinib Actavis 100 mg pilloli

imatinib

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

[Actavis logo]

**3. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OĦRAJN**

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Imatinib Actavis 400 mg pilloli miksija b’rita

imatinib

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

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

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Fih lecithin (soya) (E322).

Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

10  pilloli miksija b’rita

30  pilloli miksija b’rita

60  pilloli miksija b’rita

90  pilloli miksija b’rita

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Użu orali.

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

Uża biss kif jgħidlek it-tabib.

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

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

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mill-umdità.

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

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Actavis Group PTC ehf.

220 Hafnarfjörður

Iceland

**12. NUMRU(I) TA L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/13/825/015 10  pilloli

EU/1/13/825/016 30  pilloli

EU/1/13/825/017 60  pilloli

EU/1/13/825/018 90  pilloli

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Imatinib Actavis 400 mg

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

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

**18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA**

PC {numru}

SN {numru}

NN {numru}

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Imatinib Actavis 400 mg pilloli

imatinib

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

[Actavis logo]

**3. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OĦRAJN**

B. FULJETT TA’ TAGĦRIF

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-utent**

**Imatinib Actavis 50 mg kapsuli iebsin**

imatinib

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

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

**F’dan il-fuljett**

1. X’inhu Imatinib Actavis u għalxiex jintuża

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

3. Kif għandek tieħu Imatinib Actavis

4. Effetti sekondarji possibbli

5. Kif taħżen Imatinib Actavis

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X’inhu Imatinib Actavis u gћalxiex jintuża**

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

**Imatinib Actavis huwa kura għall-:**

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

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

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

**Imatinib Actavis huwa wkoll kura f’adulti għall-:**

1. **Mard majelodisplastiku/majeloproliferattiv (MDS/MPD).** Dawn huma grupp ta’ mard tad-demm li bihom iċ-ċelluli tad-demm jibdew jitkattru mingħajr kontroll. Imatinib Actavis jinibixxi t-tkattir ta’ dawn iċ-ċelluli f’xi sottotipi ta’ dawn il-mard.
2. **Sindrome ipereżinofilika (*Hypereosinophilic syndrome (HES)*) u/jew Lewkimja eżinofilika kronika (*chronic eosinophilic leukaemia (CEL)*).** Dawn huma mard tad-demm li bihom ftit miċ-ċelluli bojod tad-demm (li jissejħu eżinofils) jibdew jitkattru mingħajr kontroll. Imatinib Actavis jinibixxi t-tkattir ta’ dawn iċ-ċelluli f’xi sottotipi ta’ dawn il-mard.
3. **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** DFSP huwa kanċer tat-tessut ta’ taħt il-ġilda li fih xi ċelluli jibdew jitkattru mingħajr kontroll. Imatinib Actavis jinibixxi t-tkattir ta’ dawn iċ-ċelluli.

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

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

**2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Imatinib Actavis**

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

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

**Tiħux Imatinib Actavis**

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

Jekk dan japplika għalik, **għid lit-tabib tiegħek mingħajr ma tieħu Imatinib Actavis**

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

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Imatinib Actavis:

1. jekk tbati jew kont xi darba tbati minn problemi fil-fwied, fil-kliewi jew fil-qalb.
2. jekk qed tieħu l-mediċina b’levothyroxine minħabba li tneħħietlek it-tajrojd.
3. jekk qatt kellek jew jekk issa jista’ jkun li għandek l-infezzjoni tal-epatite B. Dan minħabba li Imatinib Actavis jista’ jwassal sabiex epatite B jerġa’ jiġi attiv, u f’xi każijiet dan jista’ jkun fatali. Il-pazjenti ser jiġu ċċekjati bir-reqqa mit-tabib tagħhom għal sinjali ta' din l-infezzjoni qabel ma tibda l-kura.
4. jekk ikollok tbenġil, fsada, deni, għeja u konfużjoni meta tieħu Imatinib Actavis, ikkuntattja lit-tabib tiegħek. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta’ ħsara fil-kanali tad-demm magħrufa bħala mikroanġjopatija trombotika (TMA - *thrombotic microangiopathy*).

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

Inti tistactavisabel tieħu ittiv għax-xemx waqt li qed tieħu Imatinib Actavis. Importanti li tgħatti dawk il-partijiet ta’ ġismek li huma esposti għax-xemx u tuża krema għal kontra x-xemx b’fattur għoli ta’ protezzjoni mix-xemx (SPF). Dawn it-twissijijet jgħoddu wkoll għat-tfal.

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

Waqt li tkun qed tieħu imatinib, it-tabib se jiċċekkja b’mod regolari sabiex jara jekk il-mediċina tkunx qed taħdem. Ser jittiħdulek ukoll testijiet tad-demm u jiżnuk b’mod regolari.

**Tfal u adoloxxenti**

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

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

**Mediċini oħra u Imatinib Actavis**

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

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

**Tqala, treddigħ u fertilità**

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

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

Int jista’ jħossok sturdut/a jew imħeddel/imħeddla jew ikollok vista mċajpra waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina . Jekk jiġri dan, issuqx jew tuża xi għodod jew magni sakemm tħossok aħjar mill-ġdid.

**Imatinib Actavis fih sodium**

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

**3. Kif gћandek tieћu Imatinib Actavis**

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

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

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

**Kemm għandek tieħu Imatinib Actavis**

**Użu fl-adulti**

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

1. **Fil-każ li qed tiġi ikkurat għal-CML:**

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

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

1. **Jekk qed tirċievi kura għal Ph+ ALL:**

Id-doża tal-bidu hija 600 mg, li għandha tittieħed bħala 12-il kapsula **darba** kuljum.

1. **Jekk qed tirċievi kura għal MDS/MPD:**

Id-doża tal-bidu hija ta’ 400 mg, li għandha tittieħed bħala 8 kapsuli **darba** kuljum.

1. **Jekk qed tirċievi kura għal HES/CEL:**

Id-doża tal-bidu hija ta’ 100 mg, li għandha tittieħed bħala 2 kapsuli **darba** kuljum. It-tabib tiegħek jista’ jiddeċiedi li jżid id-doża għal 400 mg, li għandha tittieħed bħala 8 kapsuli **darba** kuljum, skond kif ikun ir-rispons tiegħek għall-kura.

1. **Jekk qed tirċievi kura għal DFSP:**

Id-doża hija 800 mg kuljum (16-il kapsula), li għandha tittieħed bħala 8 kapsuli filgħodu u 8 kapsuli filgħaxija.

**Użu fit-tfal u fl-adoloxxenti**

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

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

**Meta u kif għandek tieħu Imatinib Actavis**

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

**Kemm iddum tieħu Imatinib Actavis**

Ibqa’ ħu Imatinib Actavis kuljum sakemm jgħidlek it-tabib biex tieqaf.

**Jekk tieħu Imatinib Actavis aktar milli suppost**

Jekk bi żball tieħu aktar kapsuli, għid lit-tabib tiegħek **mill-ewwel.** Jista’ jkun li jkollokbżonn attenzjoni medika. Ħu l-pakkett mediku miegħek.

**Jekk tinsa tieħu Imatinib Actavis**

* Jekk tinsa tieħu 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’kulħadd. Normalment dawn ikunu ħfief għal moderati.

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

**Komuni ħafna** (jista’ jaffetwa iktar minn pazjent wieħed minn kull 10) **jew komuni** (jista’ jaffetwa sa pazjent wieħed minn kull 10)**:**

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

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

* Uġigħ f’sidrek, qalb tħabbat b’mod mhux regolari (sinjali ta’ disturbi fil-qalb).
* Sogħla, diffikultà fit-teħid tan-nifs jew tweġġa biex tieħu n-nifs (sinjali ta’disturbi fil-pulmun).
* Tħoss rasek ħafifa, sturdut jew tintilef minn sensik (sinjali ta’ pressjoni tad-demm baxxa).
* Tħossok 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’ ħruq, joħorġu l-ponot (sinjali ta’ disturbi fil-ġilda).
* Uġigħ 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).
* Tħossok ma tiflaħx (nawsja) bid-dijarea u bir-rimettar, uġigħ fl-addome jew deni (sinjali ta’ disturbi fl-imsaren).
* Uġigħ ta’ ras qawwi, dgħufija jew paraliżi tar-riġlejn u d-dirgħajn jew il-wiċċ, tbati biex titkellem, telf mis-sensi f’salt wieħed (sinjali ta’ disturbi tas-sistema nervuża bħall-fsada jew nefħa fl-għadam tar-ras/fil-moħħ).
* Ġilda pallida, tħoss l-għeja u qtugħ ta’ nifs u jkollok awrina skura (sinjali ta’ livelli baxxi ta’ ċelluli ħomor tad-demm).
* Uġigħ f’għajnejk, jew il-vista tiegħek tmur lura, fsada fl-għajnejn.
* Uġigħ f’ġenbek jew tbati biex timxi.
* Swaba ta’ saqajk u ta’ jdejk imnemnim jew kesħin (sinjali tas-sindrome ta’ Raynaud).
* Infjammazzjoni f’daqqa tal-ġilda u ħmura (sinjali ta’ infezzjoni fil-ġilda msejħa ċellulite).
* Tbatija biex tisma’.
* Dgħjufija fil-muskoli u spażmi b’ritmu tal-qalb anormali (sinjali ta’ bidla fl-ammont ta’ potassium fid-demm tiegħek).
* Tbenġil.
* Uġigħ fl-istonku u jħossok ma tiflaħx (nawsja).
* Spażmi fil-muskoli bid-deni, awrina ħamra fil-kannella, uġigħ jew dgħufija fil-muskoli tiegħek (sinjali ta’ disturb fil-muskoli).
* Uġigħ pelviku xi kultant flimkien ma’ nawżea u rimettar bi fsada vaġinali mhux mistennija, sensazzjoni ta’ sturdament jew ħass ħażin minħabba tnaqqis fil-pressjoni tad-demm (sinjali ta’ disturb fl-ovarji jew fil-ġuf tiegħek).
* Nawsja, qtugħ ta’ nifs, taħbit tal-qalb irregolari, awrina mċajpra, għeja u/jew skumdità fil-ġogi b’rabta ma’ riżultati tal-laboratorju mhux normali (eż. livelli għoljin ta’ potassju, aċidu uriku u kalċju fid-demm u livelli baxxi ta’ fosfru)
* Emboli fil-vini ż-żgħar (mikroanġjopatija trombotika).

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

* Il-kombinazzjoni ta’ raxx qawwi u mifrux, li tħossok ma tiflaħx, deni, livell għoli ta' ċerti ċelloli bojod tad-demm jew ġilda jew għajnejn sofor (sinjali ta’ suffejra) ma' qtugħ ta’ nifs, uġigħ fis-sider / skonfort, tnaqqis sever tal-awrina u tħossok bil-għatx eċċ (sinjali marbuta mal-kura tar-reazzjoni allerġika).
* Insuffiċjenza kronika tal-kliewi.
* Rikorrenza (riattivazzjoni) tal-infezzjoni tal-epatite B meta kellek l-epatite B fil-passat (infezzjoni fil-fwied).

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

**Effetti sekondarji oħra jistgħu jinkludu:**

**Komuni ħafna** (jista’ jaffetwa iktar minn pazjent wieħed minn kull 10)**:**

* Uġigħ ta’ ras jew iħossok għajjien/a.
* Tqalligħ (nawsja) ,iħossok ma tiflaħx (rimettar), dijarrea jew indiġistjoni.
* Raxx.
* Bugħawwieġ, uġigħ fil-muskoli, fil-ġogi jew fl-għadam, waqt li qed tieħu t-trattament b’imatinib jew wara li tkun waqaft tieħu imatinib.
* Nefħa fl-għajnejn jew fl-għekiesi.
* Żieda fil-piż.

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

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

* Anoressija, nuqqas fil-piż jew tibdil fis-sens tat-togħma.
* Tħossok sturdut jew mingħajr saħħa.
* Diffikultà biex torqod (insomnja).
* Żieda fid-dmugħ bil-ħakk, ħmura u nefħa (konġuntivite), għajnejn idemmgħu jew viżjoni mċajpra.
* Tinfaraġ.
* Uġigħ 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.
* Uġigħ u nefħa fil-ġogi.
* Ħalq xott, ġilda xotta jew l-għajn tinħass xotta.
* Żieda jew tnaqqis fis-sensittività tal-ġilda.
* Fwawar tas-sħana, dehxiet jew ħruġ ta’ għaraq matul il-lejl.

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

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

* Ħmura u/jew nefħa tal-pala tal-idejn u tal-qiegħ tas-saqajn li magħhom jista’ jkollok sensazzjoni ta’ tingiż u uġigħ ta’ ħruq.
* Feriti juġgħu u/jew bl-infafet fil-ġilda.
* Dewmien fir-rata li biha tfal u żgħażagħ jikbru.

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett.Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen Imatinib Actavis**

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

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

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

M’għandek tuża pakkett li jkun bil-ħsara jew juri sinjali ta’ tbagħbis.

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

**6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih Imatinib Actavis**

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

**Kif jidher Imatinib Actavis u l-kontentut tal-pakkett**

Kapsula iebsa b’ għatu isfar ċar u korp isfar ċar immarkat b’ 50 mg bl-inka sewda.

Il-kapsula fiha trab isfar ċar.

*Qisien tal-pakketti:*

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

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

**Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78,

Hafnarfjörður

Iceland

**Il-Manifattur**

S.C. Sindan‑Pharma S.R.L.

11 Ion Mihalache Blvd

Bucharest

Romania

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Actavis Group PTC ehf.  IJsland/Islande/Island  Tél/Tel: +354 5503300 | **Lietuva**  UAB Teva Baltics  Tel: +370 52660203 |
| **България**  Актавис ЕАД  Teл: +359 24899585 | **Luxembourg/Luxemburg**  Actavis Group PTC ehf.  Islande/Island  Tél/Tel: +354 5503300 |
| **Česká republika**  Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  Tel: +420 251007111 | **Magyarország**  Teva Gyógyszergyár Zrt.  Tel: +36 12886400 |
| **Danmark**  Teva Denmark A/S  Tlf: +45 44985511 | **Malta**  Actavis Ltd.  Tel: +356 21693533 |
| **Deutschland**  Actavis Group PTC ehf.  Island  Tel: +354 5503300 | **Nederland**  Actavis Group PTC ehf.  IJsland  Tel: +354 5503300 |
| **Eesti**  UAB Teva Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 6610801 | **Norge**  Teva Norway AS  Tlf: +47 66775590 |
| **Ελλάδα**  Specifar A.B.E.E.  Τηλ: +30 2118805000 | **Österreich**  ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  Tel: +43 1970070 |
| **España**  Actavis Group PTC ehf.  Islandia  Tel: +354 5503300 | | **Polska**  Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 223459300 |
| **France**  Actavis Group PTC ehf.  Islande  Tél: +354 5503300 | | **Portugal**  Actavis Group PTC ehf.  Islândia  Tel: +354 5503300 |
| **Hrvatska**  Pliva Hrvatska d.o.o.  Tel: +385 13720000 | | **România**  Teva Pharmaceuticals S.R.L.  Tel: +40 212306524 |
| **Ireland**  Teva Pharmaceuticals Ireland  Tel: +353 19127700 | | **Slovenija**  Pliva Ljubljana d.o.o.  Tel: +386 15890390 |
| **Ísland**  Actavis Group PTC ehf.  Sími: +354 5503300 | | **Slovenská republika**  TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  Tel: +421 257267911 |
| **Italia**  Actavis Group PTC ehf.  Islanda  Tel: +354 5503300 | | **Suomi/Finland**  Teva Finland Oy  Puh/Tel: +358 201805900 |
| **Κύπρος**  Specifar A.B.E.E.  Ελλάδα  Τηλ: +30 2118805000 | | **Sverige**  Teva Sweden AB  Tel: +46 42121100 |
| **Latvija**  UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  Tel: +371 67323666 | | **United Kingdom**  Actavis UK Limited  Tel: +44 1271385257 |

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’**

**Sorsi oħra ta’ informazzjoni**

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

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-utent**

**Imatinib Actavis 100 mg kapsuli iebsin**

imatinib

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

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

**F’dan il-fuljett**

1. X’inhu Imatinib Actavis u għalxiex jintuża

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

3. Kif għandek tieħu Imatinib Actavis

4. Effetti sekondarji possibbli

5. Kif taħżen Imatinib Actavis

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X’inhu Imatinib Actavis u gћalxiex jintuża**

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

**Imatinib Actavis huwa kura għall-:**

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

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

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

**Imatinib Actavis huwa wkoll kura f’adulti għall-:**

1. **Mard majelodisplastiku/majeloproliferattiv (MDS/MPD).** Dawn huma grupp ta’ mard tad-demm li bihom iċ-ċelluli tad-demm jibdew jitkattru mingħajr kontroll. Imatinib Actavis jinibixxi t-tkattir ta’ dawn iċ-ċelluli f’xi sottotipi ta’ dawn il-mard.
2. **Sindrome ipereżinofilika (*Hypereosinophilic syndrome (HES)*) u/jew Lewkimja eżinofilika kronika (*chronic eosinophilic leukaemia (CEL)*).** Dawn huma mard tad-demm li bihom ftit miċ-ċelluli bojod tad-demm (li jissejħu eżinofils) jibdew jitkattru mingħajr kontroll. Imatinib Actavis jinibixxi t-tkattir ta’ dawn iċ-ċelluli f’xi sottotipi ta’ dawn il-mard.
3. **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** DFSP huwa kanċer tat-tessut ta’ taħt il-ġilda li fih xi ċelluli jibdew jitkattru mingħajr kontroll. Imatinib Actavis jinibixxi t-tkattir ta’ dawn iċ-ċelluli.

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

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

**2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Imatinib Actavis**

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

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

**Tiħux Imatinib Actavis**

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

Jekk dan japplika għalik, **għid lit-tabib tiegħek mingħajr ma tieħu Imatinib Actavis**

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

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Imatinib Actavis:

1. jekk tbati jew kont xi darba tbati minn problemi fil-fwied, fil-kliewi jew fil-qalb.
2. jekk qed tieħu l-mediċina b’levothyroxine minħabba li tneħħietlek it-tajrojd.
3. jekk qatt kellek jew jekk issa jista’ jkun li għandek l-infezzjoni tal-epatite B. Dan minħabba li Imatinib Actavis jista’ jwassal sabiex epatite B jerġa’ jiġi attiv, u f’xi każijiet dan jista’ jkun fatali. Il-pazjenti ser jiġu ċċekjati bir-reqqa mit-tabib tagħhom għal sinjali ta’ din l-infezzjoni qabel ma tibda l-kura.
4. jekk ikollok tbenġil, fsada, deni, għeja u konfużjoni meta tieħu Imatinib Actavis, ikkuntattja lit-tabib tiegħek. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta’ ħsara fil-kanali tad-demm magħrufa bħala mikroanġjopatija trombotika (TMA - *thrombotic microangiopathy*).

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

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

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

Waqt li tkun qed tieħu imatinib, it-tabib se jiċċekkja b’mod regolari sabiex jara jekk il-mediċina tkunx qed taħdem. Ser jittiħdulek ukoll testijiet tad-demm u jiżnuk b’mod regolari.

**Tfal u adoloxxenti**

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

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

**Mediċini oħra u Imatinib Actavis**

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

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

**Tqala, treddigħ u fertilità**

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

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

Int jista’ jħossok sturdut/a jew imħeddel/imħeddla jew ikollok vista mċajpra waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina . Jekk jiġri dan, issuqx jew tuża xi għodod jew magni sakemm tħossok aħjar mill-ġdid.

**Imatinib Actavis fih sodium**

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

**3. Kif gћandek tieћu Imatinib Actavis**

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

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

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

**Kemm għandek tieħu Imatinib Actavis**

**Użu fl-adulti**

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

1. **Jekk qed tiġi ikkurat għal CML:**

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

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

1. **Jekk qed tirċievi kura għal Ph+ ALL:**

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

1. **Jekk qed tirċievi kura għal MDS/MPD:**

Id-doża tal-bidu hija ta’ 400 mg, li għandha tittieħed bħala 4 kapsuli **darba** kuljum.

1. **Jekk qed tirċievi kura għal HES/CEL:**

Id-doża tal-bidu hija ta’ 100 mg, li għandha tittieħed bħala kapsula **darba** kuljum. It-tabib tiegħek jista’ jiddeċiedi li jżid id-doża għal 400 mg, li għandha tittieħed bħala 4 kapsuli **darba** kuljum, skond kif ikun ir-rispons tiegħek għall-kura.

1. **Jekk qed tirċievi kura għal DFSP:**

Id-doża hija 800 mg kuljum (8 kapsuli), li għandha tittieħed bħala 4 kapsuli filgħodu u 4 kapsuli filgħaxija.

**Użu fit-tfal u fl-adoloxxenti**

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

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

**Meta u kif għandek tieħu Imatinib Actavis**

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

**Kemm iddum tieħu Imatinib Actavis**

Ibqa’ ħu Imatinib Actavis kuljum sakemm jgħidlek it-tabib biex tieqaf.

**Jekk tieħu Imatinib Actavis aktar milli suppost**

Jekk bi żball tieħu aktar kapsuli, għid lit-tabib tiegħek **mill-ewwel.** Jista’ jkun li jkollokbżonn attenzjoni medika. Ħu l-pakkett mediku miegħek.

**Jekk tinsa tieħu Imatinib Actavis**

* Jekk tinsa tieħu 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’kulħadd. Normalment dawn ikunu ħfief għal moderati.

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

**Komuni ħafna** (jista’ jaffetwa iktar minn pazjent wieħed minn kull 10) **jew komuni** (jista’ jaffetwa sa pazjent wieħed minn kull 10)**:**

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

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

* Uġigħ f’sidrek, qalb tħabbat b’mod mhux regolari (sinjali ta’ disturbi fil-qalb).
* Sogħla, diffikultà fit-teħid tan-nifs jew tweġġa biex tieħu n-nifs (sinjali ta’disturbi fil-pulmun).
* Tħoss rasek ħafifa, sturdut jew tintilef minn sensik (sinjali ta’ pressjoni tad-demm baxxa).
* Tħossok 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’ ħruq, joħorġu l-ponot (sinjali ta’ disturbi fil-ġilda).
* Uġigħ 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).
* Tħossok ma tiflaħx (nawsja) bid-dijarea u bir-rimettar, uġigħ fl-addome jew deni (sinjali ta’ disturbi fl-imsaren).
* Uġigħ ta’ ras qawwi, dgħufija jew paraliżi tar-riġlejn u d-dirgħajn jew il-wiċċ, tbati biex titkellem, telf mis-sensi f’salt wieħed (sinjali ta’ disturbi tas-sistema nervuża bħall-fsada jew nefħa fl-għadam tar-ras/fil-moħħ).
* Ġilda pallida, tħoss l-għeja u qtugħ ta’ nifs u jkollok awrina skura (sinjali ta’ livelli baxxi ta’ ċelluli ħomor tad-demm).
* Uġigħ f’għajnejk, jew il-vista tiegħek tmur lura, fsada fl-għajnejn.
* Uġigħ f’ġenbek jew tbati biex timxi.
* Swaba ta’ saqajk u ta’ jdejk imnemnim jew kesħin (sinjali tas-sindrome ta’ Raynaud).
* Infjammazzjoni f’daqqa tal-ġilda u ħmura (sinjali ta’ infezzjoni fil-ġilda msejħa ċellulite).
* Tbatija biex tisma’.
* Dgħjufija fil-muskoli u spażmi b’ritmu tal-qalb anormali (sinjali ta’ bidla fl-ammont ta’ potassium fid-demm tiegħek).
* Tbenġil.
* Uġigħ fl-istonku u jħossok ma tiflaħx (nawsja).
* Spażmi fil-muskoli bid-deni, awrina ħamra fil-kannella, uġigħ jew dgħufija fil-muskoli tiegħek (sinjali ta’ disturb fil-muskoli).
* Uġigħ pelviku xi kultant flimkien ma’ nawżea u rimettar bi fsada vaġinali mhux mistennija, sensazzjoni ta’ sturdament jew ħass ħażin minħabba tnaqqis fil-pressjoni tad-demm (sinjali ta’ disturb fl-ovarji jew fil-ġuf tiegħek).
* Nawsja, qtugħ ta’ nifs, taħbit tal-qalb irregolari, awrina mċajpra, għeja u/jew skumdità fil-ġogi b’rabta ma’ riżultati tal-laboratorju mhux normali (eż. livell għoli ta’ potassju, aċidu uriku u kalċju fid-demm u livelli baxxi ta’ fosfru).
* Emboli fil-vini ż-żgħar (mikroanġjopatija trombotika).

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

* Il-kombinazzjoni ta’ raxx qawwi u mifrux, li tħossok ma tiflaħx, deni, livell għoli ta' ċerti ċelloli bojod tad-demm jew ġilda jew għajnejn sofor (sinjali ta’ suffejra) ma' qtugħ ta’ nifs, uġigħ fis-sider / skonfort, tnaqqis sever tal-awrina u tħossok bil-għatx eċċ (sinjali marbuta mal-kura tar-reazzjoni allerġika).
* Insuffiċjenza kronika tal-kliewi.
* Rikorrenza (riattivazzjoni) tal-infezzjoni tal-epatite B meta kellek l-epatite B fil-passat (infezzjoni fil-fwied).

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

**Effetti sekondarji oħra jistgħu jinkludu:**

**Komuni ħafna** (jista’ jaffetwa iktar minn pazjent wieħed minn kull 10)**:**

* Uġigħ ta’ ras jew iħossok għajjien/a.
* Tqalligħ (nawsja) ,iħossok ma tiflaħx (rimettar), dijarrea jew indiġistjoni.
* Raxx.
* Bugħawwieġ, uġigħ fil-muskoli, fil-ġogi jew fl-għadam, waqt li qed tieħu t-trattament b’imatinib jew wara li tkun waqaft tieħu imatinib.
* Nefħa fl-għajnejn jew fl-għekiesi.
* Żieda fil-piż.

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

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

* Anoressija, nuqqas fil-piż jew tibdil fis-sens tat-togħma.
* Tħossok sturdut jew mingħajr saħħa.
* Diffikultà biex torqod (insomnja).
* Żieda fid-dmugħ bil-ħakk, ħmura u nefħa (konġuntivite), għajnejn idemmgħu jew viżjoni mċajpra.
* Tinfaraġ.
* Uġigħ 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.
* Uġigħ u nefħa fil-ġogi.
* Ħalq xott, ġilda xotta jew l-għajn tinħass xotta.
* Żieda jew tnaqqis fis-sensittività tal-ġilda.
* Fwawar tas-sħana, dehxiet jew ħruġ ta’ għaraq matul il-lejl.

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

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

* Ħmura u/jew nefħa tal-pala tal-idejn u tal-qiegħ tas-saqajn li magħhom jista’ jkollok sensazzjoni ta’ tingiż u uġigħ ta’ ħruq.
* Feriti juġgħu u/jew bl-infafet fil-ġilda.
* Dewmien fir-rata li biha tfal u żgħażagħ jikbru.

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett.Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen Imatinib Actavis**

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

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

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

M’għandek tuża pakkett li jkun bil-ħsara jew juri sinjali ta’ tbagħbis.

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

**6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih Imatinib Actavis**

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

**Kif jidher Imatinib Actavis u l-kontentut tal-pakkett**

Kapsula iebsa b’ għatu oranġjo ċar u korp oranġjo ċar immarkat b’ 100 mg bl-inka sewda.

Il-kapsula fiha trab isfar ċar.

*Qisien tal-pakketti:*

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

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

**Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78,

Hafnarfjörður

Iceland

**Il-Manifattur**

S.C. Sindan‑Pharma S.R.L.

11 Ion Mihalache Blvd

Bucharest

Romania

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Actavis Group PTC ehf.  IJsland/Islande/Island  Tél/Tel: +354 5503300 | **Lietuva**  UAB Teva Baltics  Tel: +370 52660203 |
| **България**  Актавис ЕАД  Teл: +359 24899585 | **Luxembourg/Luxemburg**  Actavis Group PTC ehf.  Islande/Island  Tél/Tel: +354 5503300 |
| **Česká republika**  Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  Tel: +420 251007111 | **Magyarország**  Teva Gyógyszergyár Zrt.  Tel: +36 12886400 |
| **Danmark**  Teva Denmark A/S  Tlf: +45 44985511 | **Malta**  Actavis Ltd.  Tel: +356 21693533 |
| **Deutschland**  Actavis Group PTC ehf.  Island  Tel: +354 5503300 | **Nederland**  Actavis Group PTC ehf.  IJsland  Tel: +354 5503300 |
| **Eesti**  UAB Teva Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 6610801 | **Norge**  Teva Norway AS  Tlf: +47 66775590 |
| **Ελλάδα**  Specifar A.B.E.E.  Τηλ: +30 2118805000 | **Österreich**  ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  Tel: +43 1970070 |
| **España**  Actavis Group PTC ehf.  Islandia  Tel: +354 5503300 | | **Polska**  Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 223459300 |
| **France**  Actavis Group PTC ehf.  Islande  Tél: +354 5503300 | | **Portugal**  Actavis Group PTC ehf.  Islândia  Tel: +354 5503300 |
| **Hrvatska**  Pliva Hrvatska d.o.o.  Tel: +385 13720000 | | **România**  Teva Pharmaceuticals S.R.L.  Tel: +40 212306524 |
| **Ireland**  Teva Pharmaceuticals Ireland  Tel: +353 19127700 | | **Slovenija**  Pliva Ljubljana d.o.o.  Tel: +386 15890390 |
| **Ísland**  Actavis Group PTC ehf.  Sími: +354 5503300 | | **Slovenská republika**  TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  Tel: +421 257267911 |
| **Italia**  Actavis Group PTC ehf.  Islanda  Tel: +354 5503300 | | **Suomi/Finland**  Teva Finland Oy  Puh/Tel: +358 201805900 |
| **Κύπρος**  Specifar A.B.E.E.  Ελλάδα  Τηλ: +30 2118805000 | | **Sverige**  Teva Sweden AB  Tel: +46 42121100 |
| **Latvija**  UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  Tel: +371 67323666 | | **United Kingdom**  Actavis UK Limited  Tel: +44 1271385257 |

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’**

**Sorsi oħra ta’ informazzjoni**

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

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-utent**

**Imatinib Actavis 400 mg kapsuli iebsin**

imatinib

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

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

**F’dan il-fuljett**

1. X’inhu Imatinib Actavis u għalxiex jintuża

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

3. Kif għandek tieħu Imatinib Actavis

4. Effetti sekondarji possibbli

5. Kif taħżen Imatinib Actavis

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X’inhu Imatinib Actavis u gћalxiex jintuża**

Imatinib Actavis huwa mediċina li fih is-sustanza attiva imatinib. Din il-mediċina taħdem billi tinibixxi t-tkattir ta’ ċelloli anormali fil-mark elenkati l-isfel. Dawn jinkludu ċerti tipi ta’ kanċer.

**Imatinib Actavis huwa kura għal:**

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

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

- **Lewkemija limfoblastika akuta pożittiva għall-kromosomu Philadelphia (Ph+ ALL)**.

Lewkimja hija kanċer taċ-ċelluli bojod tad-demm. Dawn iċ-ċelloli bojod issoltu jgħinu lill-ġisem jiġġieled l-infezzjoni. Lewkimja limfoblastika akuta hija forma ta' lewkimja li fiha ċerti ċelluli bojod anormali (magħrufin bħala limfoblasti) li jibdew jikbru mingħajr kontroll. Imatinib Actavis jinibixxi t-tkabbir ta' dawn iċ-ċelluli .

**Imatinib Actavis huwa wkoll kura f’adulti għall-:**

- **Mard majelodisplastiku/majeloproliferattiv (MDS / MPD).** Dawn huma grupp ta' mard tad-demm li fihom xi ċelluli tad-demm jibdew jikbru mingħajr kontroll. Imatinib Actavis jinibixxi t-tkabbir ta ' dawn iċ-ċelluli f’ ċertu sottotip ta' dan il-mard .

- **Sindrome ipereżinofilika (HES) u / jew lewkimja eosinofilika kronika (CEL) .** Dawn huma mard tad-demm li fihom xi ċelluli tad-demm (bl-isem eosinofili ) jibdew jikbru mingħajr kontroll. Imatinib Actavis jinibixxi t-tkabbir ta ' dawn iċ-ċelluli f’ ċertu sottotip ta' dan il-mard .

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

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

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

**2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Imatinib Actavis**

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

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

**Tiħux Imatinib Actavis**

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

Jekk dan japplika għalik, **għid lit-tabib tiegħek mingħajr ma tieħu Imatinib Actavis**

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

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Imatinib Actavis:

1. jekk tbati jew kont xi darba tbati minn problemi fil-fwied, fil-kliewi jew fil-qalb.
2. jekk qed tieħu l-mediċina b’levothyroxine minħabba li tneħħietlek it-tajrojd.
3. jekk qatt kellek jew jekk issa jista’ jkun li għandek l-infezzjoni tal-epatite B. Dan minħabba li Imatinib Actavis jista’ jwassal sabiex epatite B jerġa’ jiġi attiv, u f’xi każijiet dan jista’ jkun fatali. Il-pazjenti ser jiġu ċċekjati bir-reqqa mit-tabib tagħhom għal sinjali ta’ din l-infezzjoni qabel ma tibda l-kura.
4. jekk ikollok tbenġil, fsada, deni, għeja u konfużjoni meta tieħu Imatinib Actavis, ikkuntattja lit-tabib tiegħek. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta’ ħsara fil-kanali tad-demm magħrufa bħala mikroanġjopatija trombotika (TMA - *thrombotic microangiopathy*).

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

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

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

Waqt li tkun qed tieħu imatinib, it-tabib se jiċċekkja b’mod regolari sabiex jara jekk il-mediċina tkunx qed taħdem. Ser jittiħdulek ukoll testijiet tad-demm u jiżnuk b’mod regolari.

**Tfal u adoloxxenti**

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

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

**Mediċini oħra u Imatinib Actavis**

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

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

**Tqala, treddigħ u fertilità**

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

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

Int jista’ jħossok sturdut/a jew imħeddel/imħeddla jew ikollok vista mċajpra waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina . Jekk jiġri dan,, issuqx jew tuża xi għodod jew magni sakemm tħossok aħjar mill-ġdid.

**Imatinib Actavis fih sodium**

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

**3. Kif gћandek tieћu Imatinib Actavis**

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

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

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

**Kemm għandek tieħu Imatinib Actavis**

**Użu fl-adulti**

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

1. **Jekk qed tiġi ikkurat għall-CML:**

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

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

* **Jekk qed tiġi ikkurat għall-Ph+ ALL:**

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

* **Jekk qed tiġi ikkurat għall-MDS/MPD:**

Id-doża tal-bidu hi 400mg li ttieħed bhala kapsula waħda **darba** kuljum.

* **Jekk qed tiġi ikkurat għall-HES/CEL:**

Id-doża tal-bidu hi 100mg, li ttieħed bhala kapsula waħda ta’ 100 mg **darba** kuljum. It-tabib tiegħek jista jiddeċiedi li jzid id-doza għall-400mg, li ttieħed bħala kapsula waħda ta’ 400mg **darba** kuljum, u jiddependi fuq kif tirrispondi għat-trattament.

* **Jekk qed tiġi ikkurat għall-DFSP:**

Id-doża hi 800mg kuljum (2 kapsuli), li jittieħdu bhala kapsula waħda filgħodu u it-tieni kapsula filgħaxija.

**Użu fit-tfal u fl-adoloxxenti**

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

Id-doża totali kuljum fit-tfal ma tistax taqbeż it-800 mg f’ CML u 600 mg b’Ph+ALL. Il-kura tista+ALLjum fit-tfal ma tistax taqbeż it-800 mg f’ CMLis li għandek tagħti lit-tifel jew tinofs filgħodu u nofs filgħaxija).

**Meta u kif għandek tieħu Imatinib Actavis**

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

**Kemm iddum tieħu Imatinib Actavis**

Ibqa’ ħu Imatinib Actavis kuljum sakemm jgħidlek it-tabib biex tieqaf.

**Jekk tieħu Imatinib Actavis aktar milli suppost**

Jekk bi żball tieħu aktar kapsuli, għid lit-tabib tiegħek **mill-ewwel.** Jista’ jkun li jkollokbżonn attenzjoni medika. Ħu l-pakkett mediku miegħek.

**Jekk tinsa tieħu Imatinib Actavis**

* Jekk tinsa tieħu 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’kulħadd. Normalment dawn ikunu ħfief għal moderati.

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

**Komuni ħafna** (jista’ jaffetwa iktar minn pazjent wieħed minn kull 10) **jew komuni** (jista’ jaffetwa sa pazjent wieħed minn kull 10)**:**

* Żieda tal-piż f’daqqa. Il-kura b’ Imatinib Actavis tista’ tikkawża lill-ġismek iżomm l-ilma (żamma severa ta’ fluwidi).
* Sinjali ta’ infezzjoni bħal deni, tkexkix ta’ bard qawwi, uġigħ fil-griżmejn jew ulċeri fil-ħalq. Imatinib Actavis jista’ jnaqqaslek in-numru ta’ ċelluli tad-demm bojod għalhekk int jista’ jaqbdek infezzjonijiet iktar faċilment.
* Jekk ikollok fsada mhux mistennija jew titbenġel (mingħajr ma tkun weġġajt lilek innifsek qabel).
* Emboli fil-vini ż-żgħar (mikroanġjopatija trombotika).

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

* Uġigħ f’sidrek, qalb tħabbat b’mod mhux regolari (sinjali ta’ disturbi fil-qalb).
* Sogħla, diffikultà fit-teħid tan-nifs jew tweġġa biex tieħu n-nifs (sinjali ta’disturbi fil-pulmun).
* Tħoss rasek ħafifa, sturdut jew tintilef minn sensik (sinjali ta’ pressjoni tad-demm baxxa).
* Tħossok 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’ ħruq, joħorġu l-ponot (sinjali ta’ disturbi fil-ġilda).
* Uġigħ 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).
* Tħossok ma tiflaħx (nawsja) bid-dijarea u bir-rimettar, uġigħ fl-addome jew deni (sinjali ta’ disturbi fl-imsaren).
* Uġigħ ta’ ras qawwi, dgħufija jew paraliżi tar-riġlejn u d-dirgħajn jew il-wiċċ, tbati biex titkellem, telf mis-sensi f’salt wieħed (sinjali ta’ disturbi tas-sistema nervuża bħal fsada jew nefħa fil-kranju / moħħ).
* Ġilda pallida, tħoss l-għeja u qtugħ ta’ nifs u jkollok awrina skura (sinjali ta’ livelli baxxi ta’ ċelluli ħomor tad-demm).
* Uġigħ f’għajnejk jew il-vista tiegħek tmur lura, fsada fl-għajnejn.
* Uġigħ f’ġenbek jew tbati biex timxi.
* Swaba ta’ saqajk u ta’ jdejk imnemnim jew kesħin (sinjali tas-sindrome ta’ Raynaud).
* Infjammazzjoni f’daqqa tal-ġilda u ħmura (sinjali ta’ infezzjoni fil-ġilda msejħa ċellulite).
* Tbatija biex tisma’.
* Dgħjufija fil-muskoli u spażmi b’ritmu tal-qalb anormali (sinjali ta’ bidla fl-ammont ta’ potassium fid-demm tiegħek).
* Tbenġil.
* Uġigħ fl-istonku u jħossok ma tiflaħx (nawsja).
* Spażmi fil-muskoli bid-deni, awrina ħamra fil-kannella, uġigħ jew dgħufija fil-muskoli tiegħek (sinjali ta’ disturb fil-muskoli).
* Uġigħ pelviku xi kultant flimkien ma’ nawżea u rimettar bi fsada vaġinali mhux mistennija, sensazzjoni ta’ sturdament jew ħass ħażin minħabba tnaqqis fil-pressjoni tad-demm (sinjali ta’ disturb fl-ovarji jew fil-ġuf tiegħek).
* Nawsja, qtugħ ta’ nifs, taħbit tal-qalb irregolari, awrina mċajpra, għeja u/jew skumdità fil-ġogi b’rabta ma’ riżultati tal-laboratorju mhux normali (eż. Livelli għoljin ta’ potassju, aċidu uriku u kalċju fid-demm u livelli baxxi ta’ fosfru).

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

- Il-kombinazzjoni ta’ raxx qawwi u mifrux, tħossok ma tiflaħx, deni, livell għoli ta' ċerti ċelluli bojod tad-demm jew ġilda jew għajnejk sofor (sinjali ta 'suffejra) ma' qtugħ ta’ nifs, uġigħ fis-sider/skonfort, tnaqqis sever tal-awrina u tħossok bil-għatx eċċ (sinjali ta’ reazzjoni allerġika marbuta mal-kura).

* Insuffiċjenza kronika tal-kliewi.
* Rikorrenza (riattivazzjoni) tal-infezzjoni tal-epatite B meta kellek l-epatite B fil-passat (infezzjoni fil-fwied).

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

**Effetti sekondarji oħra jistgħu jinkludu:**

**Komuni ħafna** (jista’ jaffetwa iktar minn pazjent wieħed minn kull 10)**:**

* Uġigħ ta’ ras jew iħossok għajjien/a.
* Tqalligħ (nawsja) ,iħossok ma tiflaħx (rimettar), dijarrea jew indiġistjoni.
* Raxx.
* Bugħawwieġ, uġigħ fil-muskoli, fil-ġogi jew fl-għadam, waqt li qed tieħu t-trattament b’imatinib jew wara li tkun waqaft tieħu imatinib
* Nefħa fl-għajnejn jew fl-għekiesi.
* Żieda fil-piż.

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

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

* Anoressija, nuqqas fil-piż jew tibdil fis-sens tat-togħma.
* Tħossok sturdut jew mingħajr saħħa.
* Diffikultà biex torqod (insomnja).
* Żieda fid-dmugħ bil-ħakk, ħmura u nefħa (konġuntivite), għajnejn idemmgħu jew viżjoni mċajpra.
* Tinfaraġ.
* Uġigħ 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.
* Uġigħ u nefħa fil-ġogi.
* Ħalq xott, ġilda xotta jew l-għajn tinħass xotta.
* Żieda jew tnaqqis fis-sensittività tal-ġilda.
* Fwawar tas-sħana, dehxiet jew ħruġ ta’ għaraq matul il-lejl.

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

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

* Ħmura u/jew nefħa tal-pala tal-idejn u tal-qiegħ tas-saqajn li magħhom jista’ jkollok sensazzjoni ta’ tingiż u uġigħ ta’ ħruq.
* Feriti juġgħu u/jew bl-infafet fil-ġilda.
* Dewmien fir-rata li biha tfal u żgħażagħ jikbru.

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

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett.Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen Imatinib Actavis**

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

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

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

M’għandek tuża pakkett li jkun bil-ħsara jew juri sinjali ta’ tbagħbis.

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

**6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih Imatinib Actavis**

* Is-sustanza attiva hi imatinib (bħala mesilate). Kull kapsula fiha 50 mg imatinib (bħal mesilate).
* Is-sustanzi l-oħra huma: Kontenut tal-kapsula: microcrystalline cellulose, copovidone, crospovidone, sodium stearyl fumarate, silica (colloidal hydrophobic u colloidal anhydrous). Qoxra tal-kapsula: hypromellose, titanium dioxide (E171), yellow iron oxide (E172), red iron oxide (E172), black iron oxide (E172).

Inka ta’ l-istampar: shellac glaze-45%, black iron oxide (E172), propylene glycol, ammonium hydroxide 28%.

**Kif jidher Imatinib Actavis u l-kontentut tal-pakkett**

Kapsula iebsa b’ għatu u korp oranġjo opak immarkat b’ 400 mg bl-inka sewda.

Il-kapsula fiha trab isfar ċar.

*Qisien tal-pakketti:*

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

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

**Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78,

Hafnarfjörður

Iceland

**Il-Manifattur**

S.C. Sindan‑Pharma S.R.L.

11 Ion Mihalache Blvd

Bucharest

Romania

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Actavis Group PTC ehf.  IJsland/Islande/Island  Tél/Tel: +354 5503300 | **Lietuva**  UAB Teva Baltics  Tel: +370 52660203 |
| **България**  Актавис ЕАД  Teл: +359 24899585 | **Luxembourg/Luxemburg**  Actavis Group PTC ehf.  Islande/Island  Tél/Tel: +354 5503300 |
| **Česká republika**  Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  Tel: +420 251007111 | **Magyarország**  Teva Gyógyszergyár Zrt.  Tel: +36 12886400 |
| **Danmark**  Teva Denmark A/S  Tlf: +45 44985511 | **Malta**  Actavis Ltd.  Tel: +356 21693533 |
| **Deutschland**  Actavis Group PTC ehf.  Island  Tel: +354 5503300 | **Nederland**  Actavis Group PTC ehf.  IJsland  Tel: +354 5503300 |
| **Eesti**  UAB Teva Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 6610801 | **Norge**  Teva Norway AS  Tlf: +47 66775590 |
| **Ελλάδα**  Specifar A.B.E.E.  Τηλ: +30 2118805000 | **Österreich**  ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  Tel: +43 1970070 |
| **España**  Actavis Group PTC ehf.  Islandia  Tel: +354 5503300 | | **Polska**  Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 223459300 |
| **France**  Actavis Group PTC ehf.  Islande  Tél: +354 5503300 | | **Portugal**  Actavis Group PTC ehf.  Islândia  Tel: +354 5503300 |
| **Hrvatska**  Pliva Hrvatska d.o.o.  Tel: +385 13720000 | | **România**  Teva Pharmaceuticals S.R.L.  Tel: +40 212306524 |
| **Ireland**  Teva Pharmaceuticals Ireland  Tel: +353 19127700 | | **Slovenija**  Pliva Ljubljana d.o.o.  Tel: +386 15890390 |
| **Ísland**  Actavis Group PTC ehf.  Sími: +354 5503300 | | **Slovenská republika**  TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  Tel: +421 257267911 |
| **Italia**  Actavis Group PTC ehf.  Islanda  Tel: +354 5503300 | | **Suomi/Finland**  Teva Finland Oy  Puh/Tel: +358 201805900 |
| **Κύπρος**  Specifar A.B.E.E.  Ελλάδα  Τηλ: +30 2118805000 | | **Sverige**  Teva Sweden AB  Tel: +46 42121100 |
| **Latvija**  UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  Tel: +371 67323666 | | **United Kingdom**  Actavis UK Limited  Tel: +44 1271385257 |

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’**

**Sorsi oħra ta’ informazzjoni**

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

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-utent**

**Imatinib Actavis 100 mg pilloli miksija b’rita**

imatinib

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

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

**F’dan il-fuljett**

1. X’inhu Imatinib Actavis u għalxiex jintuża

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

3. Kif għandek tieħu Imatinib Actavis

4. Effetti sekondarji possibbli

5. Kif taħżen Imatinib Actavis

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X’inhu Imatinib Actavis u gћalxiex jintuża**

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

**Imatinib Actavis huwa kura għall-:**

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

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

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

**Imatinib Actavis huwa wkoll kura f’adulti għall-:**

* **Mard majelodisplastiku/majeloproliferattiv (MDS/MPD).** Dawn huma grupp ta’ mard tad-demm li bihom iċ-ċelluli tad-demm jibdew jitkattru mingħajr kontroll. Imatinib Actavis jinibixxi t-tkattir ta’ dawn iċ-ċelluli f’xi sottotipi ta’ dawn il-mard.
* **Sindrome ipereżinofilika (*Hypereosinophilic syndrome (HES)*) u/jew Lewkimja eżinofilika kronika (*chronic eosinophilic leukaemia (CEL)*).** Dawn huma mard tad-demm li bihom ftit miċ-ċelluli bojod tad-demm (li jissejħu eżinofils) jibdew jitkattru mingħajr kontroll. Imatinib Actavis jinibixxi t-tkattir ta’ dawn iċ-ċelluli f’xi sottotipi ta’ dawn il-mard.
* **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** DFSP huwa kanċer tat-tessut ta’ taħt il-ġilda li fih xi ċelluli jibdew jitkattru mingħajr kontroll. Imatinib Actavis jinibixxi t-tkattir ta’ dawn iċ-ċelluli.

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

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

**2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Imatinib Actavis**

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

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

**Tiħux Imatinib Actavis**

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

Jekk dan japplika għalik, **għid lit-tabib tiegħek mingħajr ma tieħu Imatinib Actavis**

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

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Imatinib Actavis:

* jekk tbati jew kont xi darba tbati minn problemi fil-fwied, fil-kliewi jew fil-qalb.
* jekk qed tieħu l-mediċina b’levothyroxine minħabba li tneħħietlek it-tajrojd.
* jekk qatt kellek jew jekk issa jista’ jkun li għandek l-infezzjoni tal-epatite B. Dan minħabba li Imatinib Actavis jista’ jwassal sabiex epatite B jerġa’ jiġi attiv, u f’xi każijiet dan jista’ jkun fatali. Il-pazjenti ser jiġu ċċekjati bir-reqqa mit-tabib tagħhom għal sinjali ta’ din l-infezzjoni qabel ma tibda l-kura.
* jekk ikollok tbenġil, fsada, deni, għeja u konfużjoni meta tieħu Imatinib Actavis, ikkuntattja lit-tabib tiegħek. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta’ ħsara fil-kanali tad-demm magħrufa bħala mikroanġjopatija trombotika (TMA - *thrombotic microangiopathy*).

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

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

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

Waqt li tkun qed tieħu Imatinib Actavis, it-tabib se jiċċekkja b’mod regolari sabiex jara jekk il-mediċina tkunx qed taħdem. Ser jittiħdulek ukoll testijiet tad-demm u jiżnuk b’mod regolari.

**Tfal u adoloxxenti**

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

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

**Mediċini oħra u Imatinib Actavis**

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

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

**Tqala, treddigħ u fertilità**

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

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

Int jista’ jħossok sturdut/a jew imħeddel/imħeddla jew ikollok vista mċajpra waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina . Jekk jiġri dan,, issuqx jew tuża xi għodod jew magni sakemm tħossok aħjar mill-ġdid.

**Imatinib Actavis fih lecithin (*soya*)**

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

**Imatinib Actavis fih sodium**

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

**3. Kif gћandek tieћu Imatinib Actavis**

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

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

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

**Kemm għandek tieħu Imatinib Actavis**

**Użu fl-adulti**

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

* **Jekk qed tiġi ikkurat għal-CML:**

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

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

* **Jekk qed tirċievi kura għal Ph+ ALL:**

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

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

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

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

Id-doża tal-bidu hija ta’ 100 mg, li għandha tittieħed bħala pillola waħda **darba** kuljum. It-tabib tiegħek jista’ jiddeċiedi li jżid id-doża għal 400 mg, li għandha tittieħed bħala 4 pilloli **darba** kuljum, skond kif ikun ir-rispons tiegħek għall-kura.

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

Id-doża hija 800 mg kuljum (8 pilloli), li għandha tittieħed bħala 4 pilloli filgħodu u 4 pilloli filgħaxija.

**Użu fit-tfal u fl-adoloxxenti**

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

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

**Meta u kif għandek tieħu Imatinib Actavis**

* **Ħu Imatinib Actavis ma’ l-ikel.** Dan jgħinek tipproteġi ruħek minn problemi fl-istonku meta tieħu Imatinib Actavis.
* **Ibla’ l-pilloli sħaħ b’tazza ilma kbira.**

Il-pillola tista’ tinqasam f’ dożi ugwali.

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

- Uża madwar 50 ml għal kull pillola ta’ 100 mg.

- Ħawwad b' kuċċarina sakemm il-pilloli huma kompletament maħlulin.

- La darba l-pillola tkun ddewwbet, ixrob il-kontenut tat-tazza kollha mill-ewwel. Traċċi tal-pilloli maħlula jistgħu jitħallew fit-tazza.

**Kemm iddum tieħu Imatinib Actavis**

Ibqa’ ħu Imatinib Actavis kuljum sakemm jgħidlek it-tabib biex tieqaf.

**Jekk tieħu Imatinib Actavis aktar milli suppost**

Jekk bi żball tieħu aktar pilloli, għid lit-tabib tiegħek **mill-ewwel.** Jista’ jkun li jkollokbżonn attenzjoni medika. Ħu l-pakkett mediku miegħek.

**Jekk tinsa tieħu Imatinib Actavis**

* Jekk tinsa tieħu 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’kulħadd. Normalment dawn ikunu ħfief għal moderati.

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

**Komuni ħafna** (jista’ jaffetwa iktar minn pazjent wieħed minn kull 10) **jew komuni** (jista’ jaffetwa sa pazjent wieħed minn kull 10)**:**

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

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

* Uġigħ f’sidrek, qalb tħabbat b’mod mhux regolari (sinjali ta’ disturbi fil-qalb).
* Sogħla, diffikultà fit-teħid tan-nifs jew tweġġa biex tieħu n-nifs (sinjali ta’disturbi fil-pulmun).
* Tħoss rasek ħafifa, sturdut jew tintilef minn sensik (sinjali ta’ pressjoni tad-demm baxxa).
* Tħossok 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’ ħruq, joħorġu l-ponot (sinjali ta’ disturbi fil-ġilda).
* Uġigħ 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).
* Tħossok ma tiflaħx (nawsja) bid-dijarea u bir-rimettar, uġigħ fl-addome jew deni (sinjali ta’ disturbi fl-imsaren).
* Uġigħ ta’ ras qawwi, dgħufija jew paraliżi tar-riġlejn u d-dirgħajn jew il-wiċċ, tbati biex titkellem, telf mis-sensi f’salt wieħed (sinjali ta’ disturbi tas-sistema nervuża bħall-fsada jew nefħa fl-għadam tar-ras/fil-moħħ).
* Ġilda pallida, tħoss l-għeja u qtugħ ta’ nifs u jkollok awrina skura (sinjali ta’ livelli baxxi ta’ ċelluli ħomor tad-demm).
* Uġigħ f’għajnejk, jew il-vista tiegħek tmur lura, fsada fl-għajnejn.
* Uġigħ f’ġenbek jew tbati biex timxi.
* Swaba ta’ saqajk u ta’ jdejk imnemnim jew kesħin (sinjali tas-sindrome ta’ Raynaud).
* Infjammazzjoni f’daqqa tal-ġilda u ħmura (sinjali ta’ infezzjoni fil-ġilda msejħa ċellulite).
* Tbatija biex tisma’.
* Dgħjufija fil-muskoli u spażmi b’ritmu tal-qalb anormali (sinjali ta’ bidla fl-ammont ta’ potassium fid-demm tiegħek).
* Tbenġil.
* Uġigħ fl-istonku u jħossok ma tiflaħx (nawsja).
* Spażmi fil-muskoli bid-deni, awrina ħamra fil-kannella, uġigħ jew dgħufija fil-muskoli tiegħek (sinjali ta’ disturb fil-muskoli).
* Uġigħ pelviku xi kultant flimkien ma’ nawżea u rimettar bi fsada vaġinali mhux mistennija, sensazzjoni ta’ sturdament jew ħass ħażin minħabba tnaqqis fil-pressjoni tad-demm (sinjali ta’ disturb fl-ovarji jew fil-ġuf tiegħek).
* Nawsja, qtugħ ta’ nifs, taħbit tal-qalb irregolari, awrina mċajpra, għeja u/jew skumdità fil-ġogi b’rabta ma’ riżultati tal-laboratorju mhux normali (eż. livelli għoljin ta’ potassju, aċidu uriku u kalċju fid-demm u livelli baxxi ta’ fosfru).
* Emboli fil-vini ż-żgħar (mikroanġjopatija trombotika).

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

* Il-kombinazzjoni ta’ raxx qawwi u mifrux, li tħossok ma tiflaħx, deni, livell għoli ta' ċerti ċelloli bojod tad-demm jew ġilda jew għajnejn sofor (sinjali ta’ suffejra) ma' qtugħ ta’ nifs, uġigħ fis-sider / skonfort, tnaqqis sever tal-awrina u tħossok bil-għatx eċċ (sinjali marbuta mal-kura tar-reazzjoni allerġika).
* Insuffiċjenza kronika tal-kliewi.
* Rikorrenza (riattivazzjoni) tal-infezzjoni tal-epatite B meta kellek l-epatite B fil-passat (infezzjoni fil-fwied).

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

**Effetti sekondarji oħra jistgħu jinkludu:**

**Komuni ħafna** (jista’ jaffetwa iktar minn pazjent wieħed minn kull 10)**:**

* Uġigħ ta’ ras jew iħossok għajjien/a.
* Tqalligħ (nawsja) ,iħossok ma tiflaħx (rimettar), dijarrea jew indiġistjoni.
* Raxx.
* Bugħawwieġ, uġigħ fil-muskoli, fil-ġogi jew fl-għadam, waqt li qed tieħu t-trattament b’imatinib jew wara li tkun waqaft tieħu imatinib
* Nefħa fl-għajnejn jew fl-għekiesi.
* Żieda fil-piż.

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

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

* Anoressija, nuqqas fil-piż jew tibdil fis-sens tat-togħma.
* Tħossok sturdut jew mingħajr saħħa.
* Diffikultà biex torqod (insomnja).
* Żieda fid-dmugħ bil-ħakk, ħmura u nefħa (konġuntivite), għajnejn idemmgħu jew viżjoni mċajpra.
* Tinfaraġ.
* Uġigħ 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.
* Uġigħ u nefħa fil-ġogi.
* Ħalq xott, ġilda xotta jew l-għajn tinħass xotta.
* Żieda jew tnaqqis fis-sensittività tal-ġilda.
* Fwawar tas-sħana, dehxiet jew ħruġ ta’ għaraq matul il-lejl.

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

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

* Ħmura u/jew nefħa tal-pala tal-idejn u tal-qiegħ tas-saqajn li magħhom jista’ jkollok sensazzjoni ta’ tingiż u uġigħ ta’ ħruq.
* Feriti juġgħu u/jew bl-infafet fil-ġilda.
* Dewmien fir-rata li biha tfal u żgħażagħ jikbru.

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett.Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen Imatinib Actavis**

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

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

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

M’għandek tuża pakkett li jkun bil-ħsara jew juri sinjali ta’ tbagħbis.

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

**6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih Imatinib Actavis**

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

**Kif jidher Imatinib Actavis u l-kontentut tal-pakkett**

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

*Daqsijiet tal-pakkett:*

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

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

**Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78,

Hafnarfjörður

Iceland

**Il-Manifattur**

S.C. Sindan‑Pharma S.R.L.

11 Ion Mihalache Blvd

Bucharest

Romania

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Actavis Group PTC ehf.  IJsland/Islande/Island  Tél/Tel: +354 5503300 | **Lietuva**  UAB Teva Baltics  Tel: +370 52660203 |
| **България**  Актавис ЕАД  Teл: +359 24899585 | **Luxembourg/Luxemburg**  Actavis Group PTC ehf.  Islande/Island  Tél/Tel: +354 5503300 |
| **Česká republika**  Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  Tel: +420 251007111 | **Magyarország**  Teva Gyógyszergyár Zrt.  Tel: +36 12886400 |
| **Danmark**  Teva Denmark A/S  Tlf: +45 44985511 | **Malta**  Actavis Ltd.  Tel: +356 21693533 |
| **Deutschland**  Actavis Group PTC ehf.  Island  Tel: +354 5503300 | **Nederland**  Actavis Group PTC ehf.  IJsland  Tel: +354 5503300 |
| **Eesti**  UAB Teva Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 6610801 | **Norge**  Teva Norway AS  Tlf: +47 66775590 |
| **Ελλάδα**  Specifar A.B.E.E.  Τηλ: +30 2118805000 | **Österreich**  ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  Tel: +43 1970070 |
| **España**  Actavis Group PTC ehf.  Islandia  Tel: +354 5503300 | | **Polska**  Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 223459300 |
| **France**  Actavis Group PTC ehf.  Islande  Tél: +354 5503300 | | **Portugal**  Actavis Group PTC ehf.  Islândia  Tel: +354 5503300 |
| **Hrvatska**  Pliva Hrvatska d.o.o.  Tel: +385 13720000 | | **România**  Teva Pharmaceuticals S.R.L.  Tel: +40 212306524 |
| **Ireland**  Teva Pharmaceuticals Ireland  Tel: +353 19127700 | | **Slovenija**  Pliva Ljubljana d.o.o.  Tel: +386 15890390 |
| **Ísland**  Actavis Group PTC ehf.  Sími: +354 5503300 | | **Slovenská republika**  TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  Tel: +421 257267911 |
| **Italia**  Actavis Group PTC ehf.  Islanda  Tel: +354 5503300 | | **Suomi/Finland**  Teva Finland Oy  Puh/Tel: +358 201805900 |
| **Κύπρος**  Specifar A.B.E.E.  Ελλάδα  Τηλ: +30 2118805000 | | **Sverige**  Teva Sweden AB  Tel: +46 42121100 |
| **Latvija**  UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  Tel: +371 67323666 | | **United Kingdom**  Actavis UK Limited  Tel: +44 1271385257 |

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’**

**Sorsi oħra ta’ informazzjoni**

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

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-utent**

**Imatinib Actavis 400 mg pilloli miksija b’rita**

imatinib

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

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

**F’dan il-fuljett**

1. X’inhu Imatinib Actavis u għalxiex jintuża

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

3. Kif għandek tieħu Imatinib Actavis

4. Effetti sekondarji possibbli

5. Kif taħżen Imatinib Actavis

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X’inhu Imatinib Actavis u gћalxiex jintuża**

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

**Imatinib Actavis huwa kura għall-:**

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

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

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

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

**Imatinib Actavis huwa wkoll kura f’adulti għall-:**

* **Mard majelodisplastiku/majeloproliferattiv (MDS/MPD).** Dawn huma grupp ta’ mard tad-demm li bihom iċ-ċelluli tad-demm jibdew jitkattru mingħajr kontroll. Imatinib Actavis jinibixxi t-tkattir ta’ dawn iċ-ċelluli f’xi sottotipi ta’ dawn il-mard.
* **Sindrome ipereżinofilika (*Hypereosinophilic syndrome (HES)*) u/jew Lewkimja eżinofilika kronika (*chronic eosinophilic leukaemia (CEL)*).** Dawn huma mard tad-demm li bihom ftit miċ-ċelluli bojod tad-demm (li jissejħu eżinofils) jibdew jitkattru mingħajr kontroll. Imatinib Actavis jinibixxi t-tkattir ta’ dawn iċ-ċelluli f’xi sottotipi ta’ dawn il-mard.
* **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** DFSP huwa kanċer tat-tessut ta’ taħt il-ġilda li fih xi ċelluli jibdew jitkattru mingħajr kontroll. Imatinib Actavis jinibixxi t-tkattir ta’ dawn iċ-ċelluli.

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

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

**2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Imatinib Actavis**

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

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

**Tiħux Imatinib Actavis**

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

Jekk dan japplika għalik, **għid lit-tabib tiegħek mingħajr ma tieħu Imatinib Actavis**

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

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Imatinib Actavis:

* jekk tbati jew kont xi darba tbati minn problemi fil-fwied, fil-kliewi jew fil-qalb.
* jekk qed tieħu l-mediċina b’levothyroxine minħabba li tneħħietlek it-tajrojd.
* jekk qatt kellek jew jekk issa jista’ jkun li għandek l-infezzjoni tal-epatite B. Dan minħabba li Imatinib Actavis jista’ jwassal sabiex epatite B jerġa’ jiġi attiv, u f’xi każijiet dan jista’ jkun fatali. Il-pazjenti ser jiġu ċċekjati bir-reqqa mit-tabib tagħhom għal sinjali ta’ din l-infezzjoni qabel ma tibda l-kura.
* jekk ikollok tbenġil, fsada, deni, għeja u konfużjoni meta tieħu Imatinib Actavis, ikkuntattja lit-tabib tiegħek. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta’ ħsara fil-kanali tad-demm magħrufa bħala mikroanġjopatija trombotika (TMA - *thrombotic microangiopathy*).

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

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

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

Waqt li tkun qed tieħu Imatinib Actavis, it-tabib se jiċċekkja b’mod regolari sabiex jara jekk il-mediċina tkunx qed taħdem. Ser jittiħdulek ukoll testijiet tad-demm u jiżnuk b’mod regolari.

**Tfal u adoloxxenti**

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

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

**Mediċini oħra u Imatinib Actavis**

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

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

**Tqala, treddigħ u fertilità**

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

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

Int jista’ jħossok sturdut/a jew imħeddel/imħeddla jew ikollok vista mċajpra waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina . Jekk jiġri dan,, issuqx jew tuża xi għodod jew magni sakemm tħossok aħjar mill-ġdid.

**Imatinib Actavis fih lecithin (*soya*)**

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

**Imatinib Actavis fih sodium**

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

**3. Kif gћandek tieћu Imatinib Actavis**

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

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

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

**Kemm għandek tieħu Imatinib Actavis**

**Użu fl-adulti**

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

* **Jekk qed tiġi ikkurat għall-CML:**

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

It-tabib tiegħek jista’ jordnalek doża ogħla jew aktar baxxa jiddependi fuq kif inti tirrispondi għall-kura. Jekk id-doża tiegħek ta’ kuljum hija 800 mg (2 pilloli), għandek tieħu pillola filgħodu u t-tieni pillola filgħaxija.

* **Jekk qed tirċievi kura għal Ph+ ALL:**

Id-doża tal-bidu hija 600 mg, li għandha tittieħed bħalam pillola ta’ 400 mg inkluża ma’ 2 pilloli ta’ 100 mg **darba** kuljum.

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

Id-doża tal-bidu hija ta’ 400 mg, li għandha tittieħed bħala pillola **darba** kuljum.

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

Id-doża tal-bidu hija ta’ 100 mg, li għandha tittieħed bħala pillola waħda **darba** kuljum. It-tabib tiegħek jista’ jiddeċiedi li jżid id-doża għal 400 mg, li għandha tittieħed bħala pillola waħda ta’ 400 mg **darba** kuljum, skond kif ikun ir-rispons tiegħek għall-kura.

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

Id-doża hija 800 mg kuljum (2 pilloli), li għandha tittieħed bħala pillola waħda filgħodu u it-tieni pillola filgħaxija.

**Użu fit-tfal u fl-adoloxxenti**

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

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

**Meta u kif għandek tieħu Imatinib Actavis**

* **Ħu Imatinib Actavis ma’ l-ikel.** Dan jgħinek tipproteġi ruħek minn problemi fl-istonku meta tieħu Imatinib Actavis.
* **Ibla’ l-pilloli sħaħ b’tazza ilma kbira.**

Il-pillola ma tistax tinqasam.

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

- Uża madwar 200 ml għal kull pillola ta’ 400 mg.

- Ħawwad b' kuċċarina sakemm il-pilloli huma kompletament maħlulin.

- La darba l-pillola tkun ddewwbet, ixrob il-kontenut tat-tazza kollha mill-ewwel. Traċċi tal-pilloli maħlula jistgħu jitħallew fit-tazza.

**Kemm iddum tieħu Imatinib Actavis**

Ibqa’ ħu Imatinib Actavis kuljum sakemm jgħidlek it-tabib biex tieqaf.

**Jekk tieħu Imatinib Actavis aktar milli suppost**

Jekk bi żball tieħu aktar pilloli, għid lit-tabib tiegħek **mill-ewwel.** Jista’ jkun li jkollokbżonn attenzjoni medika. Ħu l-pakkett mediku miegħek.

**Jekk tinsa tieħu Imatinib Actavis**

* Jekk tinsa tieħu 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’kulħadd. Normalment dawn ikunu ħfief għal moderati.

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

**Komuni ħafna** (jista’ jaffetwa iktar minn pazjent wieħed minn kull 10) **jew komuni** (jista’ jaffetwa sa pazjent wieħed minn kull 10)**:**

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

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

* Uġigħ f’sidrek, qalb tħabbat b’mod mhux regolari (sinjali ta’ disturbi fil-qalb).
* Sogħla, diffikultà fit-teħid tan-nifs jew tweġġa biex tieħu n-nifs (sinjali ta’disturbi fil-pulmun).
* Tħoss rasek ħafifa, sturdut jew tintilef minn sensik (sinjali ta’ pressjoni tad-demm baxxa).
* Tħossok 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’ ħruq, joħorġu l-ponot (sinjali ta’ disturbi fil-ġilda).
* Uġigħ 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).
* Tħossok ma tiflaħx (nawsja) bid-dijarea u bir-rimettar, uġigħ fl-addome jew deni (sinjali ta’ disturbi fl-imsaren).
* Uġigħ ta’ ras qawwi, dgħufija jew paraliżi tar-riġlejn u d-dirgħajn jew il-wiċċ, tbati biex titkellem, telf mis-sensi f’salt wieħed (sinjali ta’ disturbi tas-sistema nervuża bħall-fsada jew nefħa fl-għadam tar-ras/fil-moħħ).
* Ġilda pallida, tħoss l-għeja u qtugħ ta’ nifs u jkollok awrina skura (sinjali ta’ livelli baxxi ta’ ċelluli ħomor tad-demm).
* Uġigħ f’għajnejk, jew il-vista tiegħek tmur lura, fsada fl-għajnejn.
* Uġigħ f’ġenbek jew tbati biex timxi.
* Swaba ta’ saqajk u ta’ jdejk imnemnim jew kesħin (sinjali tas-sindrome ta’ Raynaud).
* Infjammazzjoni f’daqqa tal-ġilda u ħmura (sinjali ta’ infezzjoni fil-ġilda msejħa ċellulite).
* Tbatija biex tisma’.
* Dgħjufija fil-muskoli u spażmi b’ritmu tal-qalb anormali (sinjali ta’ bidla fl-ammont ta’ potassium fid-demm tiegħek).
* Tbenġil.
* Uġigħ fl-istonku u jħossok ma tiflaħx (nawsja).
* Spażmi fil-muskoli bid-deni, awrina ħamra fil-kannella, uġigħ jew dgħufija fil-muskoli tiegħek (sinjali ta’ disturb fil-muskoli).
* Uġigħ pelviku xi kultant flimkien ma’ nawżea u rimettar bi fsada vaġinali mhux mistennija, sensazzjoni ta’ sturdament jew ħass ħażin minħabba tnaqqis fil-pressjoni tad-demm (sinjali ta’ disturb fl-ovarji jew fil-ġuf tiegħek).
* Nawsja, qtugħ ta’ nifs, taħbit tal-qalb irregolari, awrina mċajpra, għeja u/jew skumdità fil-ġogi b’rabta ma’ riżultati tal-laboratorju mhux normali (eż. livelli għoljin ta’ potassju, aċidu uriku u kalċju tad-demm u livelli baxxi ta’ fosfru).
* Emboli fil-vini ż-żgħar (mikroanġjopatija trombotika).

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

* Il-kombinazzjoni ta’ raxx qawwi u mifrux, li tħossok ma tiflaħx, deni, livell għoli ta' ċerti ċelloli bojod tad-demm jew ġilda jew għajnejn sofor (sinjali ta’ suffejra) ma' qtugħ ta’ nifs, uġigħ fis-sider / skonfort, tnaqqis sever tal-awrina u tħossok bil-għatx eċċ (sinjali marbuta mal-kura tar-reazzjoni allerġika).
* Insuffiċjenza kronika tal-kliewi.
* Rikorrenza (riattivazzjoni) tal-infezzjoni tal-epatite B meta kellek l-epatite B fil-passat (infezzjoni fil-fwied).

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

**Effetti sekondarji oħra jistgħu jinkludu:**

**Komuni ħafna** (jista’ jaffetwa iktar minn pazjent wieħed minn kull 10)**:**

* Uġigħ ta’ ras jew iħossok għajjien/a.
* Tqalligħ (nawsja) ,iħossok ma tiflaħx (rimettar), dijarrea jew indiġistjoni.
* Raxx.
* Bugħawwieġ, uġigħ fil-muskoli, fil-ġogi jew fl-għadam, waqt li qed tieħu t-trattament b’imatinib jew wara li tkun waqaft tieħu imatinib.
* Nefħa fl-għajnejn jew fl-għekiesi.
* Żieda fil-piż.

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

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

* Anoressija, nuqqas fil-piż jew tibdil fis-sens tat-togħma.
* Tħossok sturdut jew mingħajr saħħa.
* Diffikultà biex torqod (insomnja).
* Żieda fid-dmugħ bil-ħakk, ħmura u nefħa (konġuntivite), għajnejn idemmgħu jew viżjoni mċajpra.
* Tinfaraġ.
* Uġigħ 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.
* Uġigħ u nefħa fil-ġogi.
* Ħalq xott, ġilda xotta jew l-għajn tinħass xotta.
* Żieda jew tnaqqis fis-sensittività tal-ġilda.
* Fwawar tas-sħana, dehxiet jew ħruġ ta’ għaraq matul il-lejl.

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

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

* Ħmura u/jew nefħa tal-pala tal-idejn u tal-qiegħ tas-saqajn li magħhom jista’ jkollok sensazzjoni ta’ tingiż u uġigħ ta’ ħruq.
* Feriti juġgħu u/jew bl-infafet fil-ġilda.
* Dewmien fir-rata li biha tfal u żgħażagħ jikbru.

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

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett.Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen Imatinib Actavis**

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

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

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

M’għandek tuża pakkett li jkun bil-ħsara jew juri sinjali ta’ tbagħbis.

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

**6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih Imatinib Actavis**

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

**Kif jidher Imatinib Actavis u l-kontentut tal-pakkett**

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

*Daqsijiet tal-pakkett:*

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

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

**Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78,

Hafnarfjörður

Iceland

**Il-Manifattur**

S.C. Sindan‑Pharma S.R.L.

11 Ion Mihalache Blvd

Bucharest

Romania

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Actavis Group PTC ehf.  IJsland/Islande/Island  Tél/Tel: +354 5503300 | **Lietuva**  UAB Teva Baltics  Tel: +370 52660203 |
| **България**  Актавис ЕАД  Teл: +359 24899585 | **Luxembourg/Luxemburg**  Actavis Group PTC ehf.  Islande/Island  Tél/Tel: +354 5503300 |
| **Česká republika**  Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  Tel: +420 251007111 | **Magyarország**  Teva Gyógyszergyár Zrt.  Tel: +36 12886400 |
| **Danmark**  Teva Denmark A/S  Tlf: +45 44985511 | **Malta**  Actavis Ltd.  Tel: +356 21693533 |
| **Deutschland**  Actavis Group PTC ehf.  Island  Tel: +354 5503300 | **Nederland**  Actavis Group PTC ehf.  IJsland  Tel: +354 5503300 |
| **Eesti**  UAB Teva Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 6610801 | **Norge**  Teva Norway AS  Tlf: +47 66775590 |
| **Ελλάδα**  Specifar A.B.E.E.  Τηλ: +30 2118805000 | **Österreich**  ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  Tel: +43 1970070 |
| **España**  Actavis Group PTC ehf.  Islandia  Tel: +354 5503300 | | **Polska**  Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 223459300 |
| **France**  Actavis Group PTC ehf.  Islande  Tél: +354 5503300 | | **Portugal**  Actavis Group PTC ehf.  Islândia  Tel: +354 5503300 |
| **Hrvatska**  Pliva Hrvatska d.o.o.  Tel: +385 13720000 | | **România**  Teva Pharmaceuticals S.R.L.  Tel: +40 212306524 |
| **Ireland**  Teva Pharmaceuticals Ireland  Tel: +353 19127700 | | **Slovenija**  Pliva Ljubljana d.o.o.  Tel: +386 15890390 |
| **Ísland**  Actavis Group PTC ehf.  Sími: +354 5503300 | | **Slovenská republika**  TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  Tel: +421 257267911 |
| **Italia**  Actavis Group PTC ehf.  Islanda  Tel: +354 5503300 | | **Suomi/Finland**  Teva Finland Oy  Puh/Tel: +358 201805900 |
| **Κύπρος**  Specifar A.B.E.E.  Ελλάδα  Τηλ: +30 2118805000 | | **Sverige**  Teva Sweden AB  Tel: +46 42121100 |
| **Latvija**  UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  Tel: +371 67323666 | | **United Kingdom**  Actavis UK Limited  Tel: +44 1271385257 |

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’**

**Sorsi oħra ta’ informazzjoni**

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