

Spazio riservato al timbro che
indica l'approvazione del testo

Imatinib Devatis

Composizione

Principi attivi

Imatinib in forma di imatinib mesilato.

Sostanze ausiliarie

Cellulosa microcristallina, ipromellosa, crospovidone, silice colloidale anidra, magnesio stearato, alcool polivinilico, macrogol, ossido di ferro giallo e rosso (E172), talco, titanio diossido (E171).

Forma farmaceutica e quantità di principio attivo per unità

Compresse rivestite con film da 100 mg (divisibili), 200 mg e 400 mg.

Indicazioni/possibilità d'impiego

- Trattamento di pazienti adulti e pediatrici affetti da leucemia mieloide cronica Ph+ (LMC Ph+) in fase cronica, in fase accelerata e in crisi blastica.
- Trattamento di pazienti adulti e pediatrici con leucemia linfatica acuta Ph+ (LLA Ph+) in associazione a chemioterapia standard.
- Trattamento di pazienti adulti con sindrome ipereosinofila (HES), malattie mielodisplastiche/mieloproliferative atipiche (MDS/MPD) o mastocitosi sistemica (SM) aggressiva accompagnate da eosinofilia e una mutazione del recettore alfa e beta per il fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF) o una proteina di fusione FIP1L1-PDGFR-alfa.
- Trattamento di adulti con dermatofibrosarcoma protuberans non resecabile, recidivante o metastatico (DFSP).

Posologia/impiego

Il trattamento deve essere iniziato da un medico esperto nel trattamento di pazienti oncologici.

La dose prescritta deve essere assunta durante un pasto con un abbondante bicchiere d'acqua.

In generale, gli adulti assumono dosi giornaliere di 400 mg o 600 mg in un'unica somministrazione giornaliera e dosi giornaliere da 800 mg suddivise in 2 dosi da 400 mg (mattina e sera).

L'esatta posologia per i pazienti pediatrici è descritta alla sezione *gruppi di pazienti speciali*.

Posologia con LMC Ph+

Adulti

La posologia raccomandata di Imatinib Devatis nei pazienti adulti è di 400 mg/die in fase cronica e di 600 mg/die in crisi blastica e in fase accelerata.

Nella terapia di prima linea della LMC Ph+, esperienze in pazienti con conta leucocitaria >50 000/ μ l sono disponibili solo dopo il pretrattamento con idrossiurea. Inizialmente, può infatti essere necessario associare tale terapia a Imatinib Devatis.

Un aumento della dose da 400 mg/die a 600 mg/die o da 600 mg/die a 800 mg/die può essere preso in considerazione in caso di assenza di effetti indesiderati del medicamento gravi e se i valori ematologici lo consentono nelle circostanze seguenti: in caso di progressione della malattia se la risposta ematologica è insoddisfacente dopo almeno 3 mesi di trattamento, se non vi è alcuna risposta citogenetica dopo 12 mesi di trattamento.

Adeguamento della dose con LLA Ph+

La posologia raccomandata di Imatinib Devatis nei pazienti adulti affetti da LLA Ph+ è di 600 mg/die in associazione a chemioterapia standard.

Posologia con SM aggressiva

La posologia raccomandata di Imatinib Devatis nei pazienti adulti con SM aggressiva senza mutazione D816V KIT, con stato mutazionale non noto o con risposta non soddisfacente ad altre terapie è di 400 mg/die.

Nei pazienti affetti da SM aggressiva associata ad eosinofilia, una malattia ematologica clonale correlata alla chinasi di fusione FIP1L1-PDGFR-alfa, la posologia iniziale raccomandata è di 100 mg/die. In assenza di effetti indesiderati, è possibile considerare un aumento della dose da 100 mg/die a 400 mg/die, allorquando opportuni esami diagnostici abbiano dimostrato una risposta insufficiente alla terapia.

Posologia con HES

La posologia raccomandata di Imatinib Devatis nei pazienti adulti affetti da HES è di 100 mg/die. In assenza di effetti indesiderati, è possibile considerare un aumento della dose da 100 mg/die a 400 mg/die, allorquando opportuni esami diagnostici abbiano dimostrato una risposta insufficiente alla terapia con 100 mg/die di Imatinib Devatis.

Posologia con MDS/MPD atipiche con eosinofilia

La posologia raccomandata di Imatinib Devatis nei pazienti adulti affetti da MDS/MPD atipiche accompagnate da eosinofilia e ricombinazione genica PDGFR-alfa o -beta è di 400 mg/die.

Posologia con DFSP

La posologia raccomandata di Imatinib Devatis nei pazienti adulti affetti da DFSP è di 400 mg/die. Se necessario, la dose può essere aumentata a 800 mg/die.

Adeguamento della dose a causa di effetti indesiderati

Se durante il trattamento con Imatinib Devatis si verificano reazioni indesiderate gravi di natura non ematologica (come ritenzione idrica grave), il trattamento con Imatinib Devatis deve essere sospeso fino alla risoluzione della reazione. In seguito, il trattamento può essere ripreso a seconda della gravità iniziale della reazione.

Adeguamento della dose a causa di grave epatotossicità

Se si verificano aumenti della bilirubina >3 volte il limite superiore della norma (ULN) o delle transaminasi >5 volte l'ULN, il trattamento con Imatinib Devatis deve essere sospeso finché i valori della bilirubina non scendono a <1.5 volte o quelli delle transaminasi a <2.5 volte l'ULN. In seguito, il trattamento con Imatinib Devatis può essere ripreso a una dose giornaliera ridotta.

Negli adulti la dose giornaliera deve essere ridotta da 400 mg a 300 mg, da 600 mg a 400 mg oppure da 800 mg a 600 mg mentre nei bambini e negli adolescenti deve essere ridotta da 340 mg/m² a 260 mg/m².

Adeguamento della dose a causa di neutropenia o trombocitopenia

LMC Ph+ in fase accelerata o crisi blastica, LLA Ph+ (dose iniziale 600 mg/die o 340 mg/m²/die nei bambini e negli adolescenti): in caso di neutropenia e trombocitopenia gravi (granulociti neutrofili <0.5 × 10⁹/l e/o trombociti <10 × 10⁹/l) occorre chiarire se la citopenia sia correlata o meno alla leucemia (aspirato midollare o biopsia). Se la citopenia non dipende dalla leucemia, si raccomanda di ridurre la dose a 400 mg/die, o a 260 mg/m²/die nei bambini e negli adolescenti. Se la citopenia persiste per più di 2 settimane, si raccomanda di ridurre ulteriormente la dose a 300 mg/die, o a 200 mg/m²/die nei bambini e negli adolescenti. Se la citopenia persiste per più di 4 settimane e in assenza di alcuna correlazione riscontrata con la leucemia, il trattamento con Imatinib Devatis deve essere sospeso finché i granulociti neutrofili sono ≥1 × 10⁹/l e i trombociti ≥20 × 10⁹/l; il trattamento potrà essere ripreso alle dosi di 300 mg/die, o di 200 mg/m²/die nei bambini e negli adolescenti.

SM aggressiva associata a eosinofilia (dose iniziale 100 mg/die): se il livello dei granulociti neutrofili è <1.0 × 10⁹/l e/o quello dei trombociti è <50 × 10⁹/l, il trattamento con Imatinib Devatis deve essere sospeso fin quando i valori dei granulociti non aumentano a ≥1.5 × 10⁹/l e quelli dei trombociti non aumentano a ≥75 × 10⁹/l. Il trattamento può quindi essere ripreso a una dose di 100 mg/die.

LMC Ph+ in fase cronica, SM aggressiva, MDS/MPD atipiche con eosinofilia e ricombinazione genica PDGFR-alfa o -beta, DFSP (dose iniziale 400 mg/die): se il livello dei granulociti neutrofili è <1.0 × 10⁹/l e/o quello dei trombociti è <50 × 10⁹/l, il trattamento con Imatinib Devatis deve essere sospeso fin quando i valori dei granulociti non aumentano a ≥1.5 × 10⁹/l e quelli dei trombociti non aumentano a ≥75 × 10⁹/l. Il trattamento può quindi essere ripreso a una dose di 400 mg/die. Se i valori tornano su livelli critici, il trattamento deve essere sospeso e quindi ripreso alla dose ridotta di 300 mg/die.

HES (dose iniziale 100 mg/die): se il livello dei granulociti neutrofili è $<1.0 \times 10^9/l$ e/o quello dei trombociti è $<50 \times 10^9/l$, il trattamento con Imatinib Devatis deve essere sospeso fino a quando i valori dei granulociti non aumentano a $\geq 1.5 \times 10^9/l$ e quelli dei trombociti non aumentano a $\geq 75 \times 10^9/l$. Il trattamento può essere ripreso alla dose precedente (ossia la dose prima della comparsa degli effetti indesiderati gravi).

Gruppi di pazienti speciali

Insufficienza epatica

I pazienti con compromissione epatica lieve o moderata devono assumere inizialmente una dose di Imatinib Devatis pari a 400 mg/die o meno, a seconda della dose raccomandata per l'indicazione di trattamento. Per i pazienti con compromissione epatica grave (bilirubina >3 volte l'ULN) si raccomanda una dose bassa di 100 mg/die, che può essere aumentata fino a 400 mg/die in assenza di effetti indesiderati.

Insufficienza renale

Poiché la clearance renale di imatinib è trascurabile, nei pazienti con insufficienza renale non si prevede alcuna diminuzione della clearance del principio attivo libero. Nei pazienti con compromissione renale o sottoposti a dialisi, è possibile somministrare inizialmente una dose di Imatinib Devatis pari a 400 mg/die o meno, a seconda della dose raccomandata per l'indicazione di trattamento (cfr. «Farmacocinetica»). Tuttavia, si raccomanda cautela in questi pazienti. La dose può essere ridotta in caso di intollerabilità oppure aumentata per mancanza di efficacia (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali»).

Bambini e adolescenti

Finora, le esperienze con pazienti pediatrici sono limitate e riguardano esclusivamente la LMC e la LLA Ph+. La posologia nei bambini viene calcolata in base alla superficie corporea (mg/m^2). Si consiglia una dose giornaliera di $340 mg/m^2$ (dose massima 600 mg). La dose calcolata deve essere arrotondata a seconda del caso per eccesso o per difetto ai successivi 100 mg. Nei bambini (<12 anni) si deve utilizzare possibilmente la dose arrotondata a 50 mg.

Non sono disponibili esperienze nel trattamento di bambini con LMC al di sotto dei 2 anni di età e nel trattamento di bambini con LLA Ph+ al di sotto di 1 anno di età.

Il trattamento può essere somministrato come dose giornaliera singola; in alternativa la dose giornaliera può essere suddivisa in due somministrazioni (mattino e sera).

Per i pazienti (bambini) che non riescono a deglutire le compresse rivestite con film, queste possono essere sciolte in acqua non gasata o succo di mela (una compressa rivestita con film da 100 mg in circa 50 ml, una compressa rivestita con film da 200 mg in circa 100 ml, una compressa rivestita con film da 400 mg in circa 200 ml). La sospensione deve essere somministrata subito dopo la completa dissoluzione della/e compressa/e.

Adeguamento della dose a causa di neutropenia o trombocitopenia nei bambini e negli adolescenti

Se il livello dei granulociti neutrofili è $<1.0 \times 10^9/l$ e/o quello dei trombociti è $<50 \times 10^9/l$, il trattamento con Imatinib Devatis deve essere sospeso fin quando i valori dei granulociti non aumentano a $\geq 1.5 \times 10^9/l$ e quelli dei trombociti non aumentano a $\geq 75 \times 10^9/l$. Il trattamento può quindi essere ripreso a una dose di $340 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{die}$. Se i valori tornano su livelli critici, il trattamento deve essere sospeso e quindi ripreso alla dose ridotta di $260 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{die}$.

Pazienti anziani

Non è necessario alcun adeguamento della dose nei pazienti anziani.

Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a una qualsiasi delle sostanze ausiliarie.

Avvertenze e misure precauzionali

Pazienti con patologie cardiache o disturbi della funzione renale

I pazienti con patologie cardiache, fattori di rischio per insufficienza cardiaca o disturbi della funzione renale nell'anamnesi devono essere monitorati attentamente. Ogni paziente con segni di patologia cardiaca o renale deve essere valutato e trattato con cautela.

Durante la terapia con imatinib, sono stati riferiti singoli casi di riduzione significativa della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) e insorgenza di un'insufficienza cardiaca congestizia. Negli studi sugli animali, l'inibizione dell'attività della chinasi c-ABL ha provocato una reazione da stress nei cardiomiociti e in uno studio sulla cancerogenicità condotto sui ratti è stata osservata la comparsa di cardiomiopatia. Di conseguenza, i pazienti con fattori di rischio cardiovascolare o manifesta patologia cardiaca devono essere sottoposti ad attenta sorveglianza. Nei pazienti anziani o in quelli affetti da patologie cardiache, si deve determinare la LVEF prima di iniziare il trattamento con Imatinib Devatis. I pazienti con segni di insufficienza cardiaca durante la terapia devono essere monitorati scrupolosamente e trattati secondo la sintomatologia clinica.

Ai pazienti con sindrome ipereosinofila (HES) e coinvolgimento cardiaco sono stati associati singoli casi di shock cardiogeno o insufficienza cardiaca sinistra all'inizio della terapia con imatinib. È stato riportato che tale condizione è reversibile attraverso la somministrazione di steroidi sistemici, misure di supporto circolatorio e la sospensione temporanea di imatinib. Le malattie mielodisplastiche/mieloproliferative e la mastocitosi sistemica possono essere associate a livelli elevati di eosinofili. Nei pazienti con HES e nei pazienti con MDS/MPD o SM in associazione a livelli elevati di eosinofili, occorre considerare il ricorso a un ecocardiogramma e alla determinazione della troponina sierica. Se uno dei valori risulta anormale, occorre considerare la somministrazione profilattica di steroidi sistemici ($1-2 \text{ mg}/\text{kg}$) per una o due settimane in associazione a imatinib all'inizio della terapia.

Il trattamento a lungo termine con imatinib può essere associato a una riduzione clinicamente significativa della funzione renale. Pertanto, la funzione renale deve essere valutata prima dell'inizio della terapia con Imatinib Devatis e monitorata rigorosamente nel corso del trattamento, con particolare attenzione ai pazienti che presentano fattori di rischio per compromissione renale. Se si rileva un disturbo della funzione renale, si deve avviare un trattamento appropriato in conformità con le linee guida terapeutiche standard.

Epatotossicità

La funzione epatica (transaminasi, bilirubina, fosfatasi alcalina) deve essere monitorata prima dell'inizio del trattamento e in seguito ogni mese oppure in funzione del quadro clinico. In caso di necessità la dose deve essere adeguata. Nei pazienti con compromissione epatica (lieve, moderata o grave) devono essere monitorati attentamente l'emocromo e gli enzimi epatici (cfr. «Posologia/impiego»).

Quando imatinib è stato associato a chemioterapia nei pazienti con LLA Ph+ è stata osservata epatotossicità reversibile e irreversibile (grado 3/4), talvolta con esito fatale.

Ritenzione idrica

Casi di grave ritenzione idrica (versamento pleurico, edema, edema polmonare, ascite, edema superficiale) sono stati segnalati in circa il 2.5% dei pazienti con LMC Ph+ di nuova diagnosi trattati con imatinib. Si consiglia quindi di pesare regolarmente i pazienti. L'eventuale aumento di peso deve essere valutato attentamente e, se necessario, occorre avviare un trattamento di supporto adeguato. In particolare nei pazienti pediatrici, la ritenzione idrica può manifestarsi senza edemi riconoscibili. Si raccomanda cautela anche nei pazienti con glaucoma (cfr. «Effetti indesiderati»).

Emorragia gastrointestinale

Nell'esperienza post-commercializzazione, l'ectasia vascolare dell'antro gastrico (sindrome GAVE), un caso raro di emorragia gastrointestinale, è stata osservata nei pazienti con LMC, LLA e altre patologie. Di conseguenza, i pazienti devono essere monitorati all'inizio e durante il trattamento con Imatinib Devatis per eventuali sintomi gastrointestinali. Se necessario, occorre considerare l'interruzione del trattamento con Imatinib Devatis (cfr. «Effetti indesiderati»).

Ipotiroidismo

Casi clinici di ipotiroidismo sono stati riportati in pazienti tiroidectomizzati in trattamento sostitutivo con levotiroxina durante la terapia con imatinib. In questi pazienti occorre monitorare attentamente i livelli dell'ormone tireostimolante (TSH).

Esami di laboratorio

Durante la terapia con Imatinib Devatis, occorre eseguire un emocromo completo nel primo mese ogni settimana, nel secondo mese ogni 14 giorni e successivamente secondo necessità (ad es. ogni

2–3 mesi). In caso di insorgenza di neutropenie o trombocitopenie gravi, il trattamento deve essere adeguato (cfr. «Posologia/impiego»).

Sindrome da lisi tumorale

Sono stati osservati casi di sindrome da lisi tumorale (TLS). Di conseguenza, prima dell'inizio del trattamento con Imatinib Devatis, si raccomanda di correggere disidratazione clinicamente significativa e iperuremia (cfr. «Effetti indesiderati»).

Riattivazione del virus dell'epatite B

Nei pazienti portatori cronici del virus dell'epatite B (HBV) si è verificata una riattivazione del virus dopo che avevano ricevuto inibitori della tirosin-chinasi (TKI) BCR-ABL. In alcuni casi, ciò ha portato a un'insufficienza epatica acuta o a un'epatite fulminante che hanno reso necessario un trapianto di fegato o sono risultate in un decesso (cfr. «Effetti indesiderati»).

Prima di iniziare un trattamento con imatinib, i pazienti devono essere sottoposti a test per verificare la presenza di infezione da epatite B. I pazienti attualmente in trattamento con imatinib devono essere sottoposti a un test di riferimento per la ricerca dell'epatite B al fine di identificare i portatori cronici del virus. Prima di iniziare il trattamento in pazienti con sierologia positiva all'epatite B (compresi quelli con malattia attiva) occorre consultare specialisti nelle patologie epatiche e nel trattamento dell'epatite B. Questo vale anche per i pazienti risultati positivi al test per l'HBV durante il trattamento. I portatori dell'HBV che necessitano di un trattamento con imatinib vanno monitorati attentamente per segni e sintomi di un'infezione attiva da epatite B durante la terapia e per molti mesi dopo la sua conclusione.

Microangiopatia trombotica

Gli inibitori della tirosin-chinasi (TKI) BCR-ABL sono stati associati a microangiopatia trombotica (MAT), anche in singoli casi con imatinib (cfr. «Effetti indesiderati»). Se si riscontrano risultati di laboratorio o clinici associati alla MAT in un paziente che assume Imatinib Devatis, il trattamento deve essere interrotto e deve essere eseguita un'indagine approfondita per la MAT, compresa la determinazione dell'attività di ADAMTS13 e degli anticorpi anti-ADAMTS13. Se gli anticorpi anti-ADAMTS13 sono elevati in combinazione con una bassa attività di ADAMTS13, il trattamento con Imatinib Devatis non deve essere ripreso.

Fertilità

Non sono stati condotti studi sull'uomo in pazienti di sesso maschile trattati con imatinib allo scopo di valutarne l'effetto sulla fertilità e sulla spermatogenesi. I pazienti di sesso maschile che durante il trattamento con Imatinib Devatis si preoccupano per la loro fertilità devono consultare il proprio medico (cfr. «Dati preclinici»).

Bambini e adolescenti

Sono stati riportati casi di ritardo nella crescita in bambini e preadolescenti trattati con imatinib. Gli effetti a lungo termine sulla crescita nei bambini trattati a lungo con imatinib non sono noti. Pertanto, si consiglia di monitorare attentamente la crescita nei bambini trattati con imatinib (cfr. «Effetti indesiderati»).

Il controllo della risposta al trattamento con Imatinib Devatis dovrebbe essere eseguito di routine nei pazienti con LMC Ph+ nonché in caso di modifica del trattamento, per rilevare un'eventuale risposta insufficiente, la perdita della risposta al trattamento, una scarsa compliance del paziente o una possibile interazione farmacologica. La gestione appropriata del trattamento della LMC deve essere adeguata ai risultati del controllo.

Interazioni

Medicamenti che possono alterare le concentrazioni plasmatiche di imatinib

Inibitori del CYP3A4

Nei volontari, una singola somministrazione concomitante di ketoconazolo ha mostrato un aumento significativo della concentrazione di imatinib (aumento della C_{max} media e dell'AUC di imatinib del 26% e del 40%, rispettivamente). Non si dispone di esperienze con altri inibitori del CYP3A4 (ad es. itraconazolo, eritromicina, claritromicina).

Induttori del CYP3A4

Nei volontari trattati con rifampicina, la clearance di imatinib è aumentata di 3.8 volte (intervallo di confidenza 90% = 3.5–4.3 volte) mentre C_{max} , $AUC_{(0-24)}$ e $AUC_{(0-\infty)}$ sono diminuite del 54%, 68% e 74%, rispettivamente. Negli studi clinici è stato rilevato che la somministrazione concomitante di carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoina, fosfenitoina, fenobarbital o primidone ha ridotto la concentrazione di imatinib. Ciò è risultato in assenza di risposta alla terapia. In due studi pubblicati, la somministrazione concomitante di imatinib e di un preparato a base di erba di San Giovanni ha indotto una diminuzione dell'AUC di imatinib del 30–32%. Problemi simili si prevedono con altri induttori del CYP3A4 (ad es. desametasone). Di conseguenza, si consiglia di evitare la somministrazione concomitante di potenti induttori del CYP3A4 e imatinib.

Medicamenti le cui concentrazioni plasmatiche possono essere alterate da Imatinib Devatis

Imatinib aumenta la C_{max} media e l'AUC della simvastatina (substrato del CYP3A4) di 2 e 3.5 volte, rispettivamente. Occorre pertanto considerare l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di altri medicinali metabolizzati dal CYP3A4 (ad es. benzodiazepine, calcio-antagonisti diidropiridinici, altri inibitori della HMG-CoA reduttasi ecc.) causato da imatinib. Di conseguenza, l'uso di Imatinib Devatis insieme a substrati del CYP3A4 con indice terapeutico ristretto (ad es. ciclosporina, pimozide) deve avvenire con cautela.

In vitro

In vitro, imatinib inibisce l'attività del CYP2D6 alle stesse concentrazioni che influenzano anche l'attività del CYP3A4.

Allo stesso modo, imatinib inibisce *in vitro* l'attività del CYP2C9 e del CYP2C19. In caso di trattamento concomitante con warfarin è stato rilevato un prolungamento del PT. Il trattamento con derivati cumarinici deve quindi avvenire con il controllo a breve termine del PT all'inizio e alla fine del trattamento con Imatinib Devatis nonché in caso di variazioni della posologia.

In vitro, imatinib inibisce la O-glucuronidazione del paracetamolo. In uno studio clinico condotto su 12 pazienti trattati con 400 mg di imatinib al giorno e con una dose singola da 1 g di paracetamolo, non è stata rilevata alcuna variazione significativa della glucuronidazione del paracetamolo. Non sono disponibili dati sulla somministrazione ripetuta di paracetamolo. Si raccomanda cautela in caso di somministrazione concomitante cronica di paracetamolo e Imatinib Devatis.

In vivo

In vivo, la somministrazione di imatinib 400 mg due volte al giorno non ha avuto alcun effetto clinicamente significativo sul metabolismo del metoprololo mediato dal CYP2D6.

Gravidanza, allattamento

Le donne in età fertile che assumono Imatinib Devatis devono impiegare un metodo contraccettivo efficace (metodi che portano a meno dell'1% di gravidanze) per tutta la durata del trattamento e per 15 giorni dopo la sua conclusione.

Gravidanza

Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità per la riproduzione, compresa teratogenicità nel ratto (cfr. «Dati preclinici/Tossicità per la riproduzione»). Non sono disponibili studi clinici sull'utilizzo di imatinib in gravidanza.

Dopo l'introduzione sul mercato sono stati segnalati casi di malformazioni letali, aborti spontanei e anomalie congenite.

Imatinib Devatis non deve essere utilizzato in gravidanza, a meno che ciò non sia inequivocabilmente necessario. Se si decide di utilizzare Imatinib Devatis in gravidanza, la paziente deve essere informata del possibile rischio per il feto.

Allattamento

Sia imatinib che il suo metabolita attivo possono essere escreti nel latte materno umano. Il rapporto latte/plasma individuato è risultato di 0.5 per imatinib e di 0.9 per il suo metabolita, a suggerire una maggiore distribuzione del metabolita nel latte. Se si considera la concentrazione combinata di imatinib e del metabolita, come pure l'assunzione giornaliera massima di latte dei neonati, l'esposizione complessiva dovrebbe essere modesta (circa il 10% di una dose terapeutica). Poiché nel lattante possono manifestarsi effetti indesiderati gravi, si consiglia di non allattare durante il trattamento con Imatinib Devatis e per almeno 15 giorni dopo la sua conclusione.

Effetti sulla capacità di condurre veicoli e sull'impiego di macchine

Non sono disponibili studi specifici su un possibile effetto di imatinib sulla capacità di guidare veicoli o sulla capacità di utilizzare macchine.

Poiché durante il trattamento con Imatinib Devatis possono manifestarsi effetti indesiderati quali stanchezza, debolezza, nausea, vomito, vertigine o visione annebbiata, si raccomanda cautela nella guida di veicoli o nell'impiego di macchine.

Effetti indesiderati

Sul profilo di sicurezza generale di imatinib nella pratica clinica sono disponibili i dati di oltre dodici anni di esperienza. Gli effetti indesiderati (EI) da medicamento più comuni (>10%) sono stati neutropenia, trombocitopenia, anemia, cefalea, dispepsia, edema, guadagno ponderale, nausea, vomito, crampi muscolari, dolore muscolare e osseo, diarrea, eruzione cutanea, spossatezza e dolore addominale. Gli eventi erano di entità da lieve a moderata.

Il profilo di sicurezza di imatinib è simile fra i pazienti con leucemia Ph+ adulti e pediatrici.

In caso di leucemia Ph+, l'entità della mielosoppressione era più elevata. Problemi gastrointestinali come ostruzione, perforazione e ulcerazione, epatotossicità, insufficienza nella funzione renale acuta, ipofosfatemia, effetti collaterali respiratori gravi e sindrome da lisi tumorale, nonché ritardo della crescita nei bambini, sono eventi rari specifici per l'indicazione.

A seconda del grado di severità degli eventi può rendersi necessario un adeguamento della dose.

Sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati.

Frequenza: «molto comune» ($\geq 1/10$), «comune» ($\geq 1/100$, $< 1/10$), «non comune» ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), «raro» ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), «molto raro» ($< 1/10\ 000$), compresi casi singoli.

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)

Raro: sindrome da lisi tumorale.

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: anafilassi.

Infezioni ed infestazioni

Non comune: sepsi, infezione polmonare (in particolare in caso di LMC in fase accelerata e crisi blastica), herpes simplex, herpes zoster, nasofaringite, sinusite, cellulite, infezioni delle vie respiratorie superiori, influenza, infezione delle vie urinarie, gastroenterite.

Raro: infezioni fungine.

Non nota: riattivazione dell'epatite B.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comune: neutropenia (14%), trombocitopenia (14%), anemia (11%).

Comune: pancitopenia, neutropenia febbrile.

Non comune: linfopenia, depressione midollare, trombocitemia, eosinofilia, linfadenopatia.

Raro: anemia emolitica, microangiopatia trombotica.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto comune: guadagno ponderale (14%).

Comune: anoressia, perdita di peso.

Non comune: ipokaliemia, ipofosfatemia, iponatriemia, appetito aumentato, appetito ridotto, disidratazione, gotta, iperuricemia, ipercalcemia, iperglicemia.

Raro: ipomagnesiemia, iperkaliemia.

Disturbi psichiatrici

Comune: insonnia.

Non comune: depressione, angoscia, libido diminuita.

Raro: stato confusionale.

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea (11%).

Comune: stordimento, parestesia, disgeusia, ipoestesia.

Non comune: emorragie cerebrali, sincope, ischialgia, neuropatia periferica, sonnolenza, emicrania, compromissione della memoria, sindrome delle gambe senza riposo, tremore, edema cerebrale.

Raro: aumento della pressione intracranica, convulsioni, neurite ottica.

Patologie dell'occhio

Comune: edema palpebrale, aumento del flusso lacrimale, emorragia congiuntivale, congiuntivite, occhi secchi, visione annebbiata.

Non comune: irritazione oculare, dolore oculare, edema orbitale, emorragia sclerale, emorragia retinica, blefarite, edema maculare.

Raro: edema papillare, glaucoma, cataratta, emorragia del corpo vitreo.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: vertigine, tinnito, perdita dell'udito.

Patologie cardiache

Non comune: palpitazioni, insufficienza cardiaca congestizia (su base anni-paziente, più comune nella LMC in fase accelerata e crisi blastica rispetto alla LMC in fase cronica), edema polmonare, tachicardia.

Raro: aritmie, fibrillazioni atriali, arresto cardiaco, infarto miocardico, angina pectoris, effusione pericardica, pericardite, tamponamento cardiaco.

Patologie vascolari

Comune: arrossamenti, emorragia (più comune nella LMC in fase accelerata e crisi blastica).

Non comune: ipertensione, ematoma (in particolare nella LMC in fase accelerata e crisi blastica), ematomi subdurali, sensazione di freddo periferico, ipotensione, sindrome di Raynaud, trombosi/embolia.

Molto raro: shock anafilattico.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: epistassi, dispnea, tosse.

Non comune: versamento pleurico (più comune nella LMC in fase accelerata e crisi blastica rispetto alla LMC in fase cronica), dolore a livello della gola e della faringe, faringite, insufficienza respiratoria acuta (inclusi casi letali in pazienti con patologia avanzata, infezioni gravi, neutropenia grave e altri stati clinici gravi concomitanti), malattia polmonare interstiziale.

Raro: dolore pleurico, fibrosi polmonare, ipertensione polmonare, emorragia polmonare.

Patologie gastrointestinali

Molto comune: nausea (51%), vomito (25%), diarrea (25%), dispepsia (13%), dolore addominale (14%).

Comune: gonfiore addominale, flatulenza, stitichezza, reflusso gastroesofageo, bocca secca, gastrite.

Non comune: stomatite, ulcerazione della bocca, ileo/ostruzione intestinale, emorragie gastrointestinali, melena, esofagite, ascite, ulcera gastrica, ematemesi, cheilite, disfagia, pancreatite, eruttazione, sanguinamento del tumore, perforazione gastrointestinale (inclusi casi con esito fatale).

Raro: colite, ileo, sindrome dell'intestino irritabile, diverticolite, ectasia vascolare dell'antrum gastrico (sindrome GAVE).

Patologie epatobiliari

Comune: enzimi epatici aumentati.

Non comune: itterizia, epatite, iperbilirubinemia.

Raro: insufficienza epatica e necrosi epatica (inclusi casi con esito fatale).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comune: edema periorbitale (32%), dermatite/eczema/esantema della cute (26%).

Comune: edema della faccia, prurito, eritema, cute secca, alopecia, sudorazione notturna, fotosensibilità.

Non comune: esantema pustoloso, petecchie, contusione, sudorazione aumentata, orticaria, ecchimosi, tendenza agli ematomi aumentata, fragilità delle unghie, follicolite, porpora, ipotricosi, iper- e ipopigmentazione della cute, psoriasi, dermatite esfoliativa, formazione di vescicole bollose, eritrodisestesia palmo-plantare, panniculite (incluso eritema nodoso).

Raro: esantema bolloso, sindrome di Stevens-Johnson, dermatosi neutrofila febbrile acuta (sindrome di Sweet), scolorimento delle unghie, edema angioneurotico, eritema multiforme, vasculite leucocitoclastica, esantema pustoloso acuto generalizzato, cheratosi lichenoidale, lichen ruber planus, pemfigo.

Molto raro: necrolisi tossica epidermica, pseudoporfiria.

Non nota: esantema da medicamento con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS).

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Molto comune: spasmi e crampi muscolari (36%), dolore muscoloscheletrico durante e dopo la terapia con imatinib inclusi mialgia (14%), artralgia (14%) e dolore osseo (5%).

Comune: gonfiore articolare.

Non comune: rigidità articolare e muscolare, osteonecrosi.

Raro: debolezza muscolare, artrite, rabdomiolisi/miopatia.

Non nota: ritardo della crescita nei bambini.

Patologie renali e urinarie

Non comune: insufficienza renale acuta, dolori renali, frequenza di minzione aumentata, ematuria.

Non nota: insufficienza renale cronica.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: ginecomastia, disfunzione erettile, ingrossamento del seno, edema scrotale, menorragia, mestruazioni irregolari, dolore ai capezzoli, disturbi della funzione sessuale.

Molto raro: cisti emorragica del corpo luteo/cisti follicolare emorragica (ovaio).

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: ritenzione idrica ed edema periferico (56%), stanchezza (15%).

Comune: stato febbrile, debolezza, edema generalizzato del tessuto sottocutaneo, brividi, rigor.

Non comune: dolore toracico, malessere.

Esami diagnostici

Non comune: livelli ematici di creatinina, creatinfosfochinasi, lattato deidrogenasi e fosfatasi alcalina aumentati.

Raro: livelli ematici di amilasi aumentati.

Riattivazione dell'epatite B

In correlazione agli inibitori della tirosin-chinasi BCR-ABL è stata osservata la riattivazione dell'epatite B che, in alcuni casi, ha indotto insufficienza epatica acuta o epatite fulminante, le quali hanno reso necessario un trapianto di fegato o hanno causato il decesso (cfr. la rubrica «Avvertenze e misure precauzionali»).

La notifica di effetti collaterali sospetti dopo l'omologazione del medicamento è molto importante. Consente una sorveglianza continua del rapporto rischio-beneficio del medicamento. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare qualsiasi effetto indesiderato sospetto, nuovo o serio, attraverso il portale online EIViS (Electronic Vigilance System). Maggiori informazioni sul sito www.swissmedic.ch.

Posologia eccessiva

L'esperienza con dosi superiori a quelle terapeutiche è limitata. Casi isolati di posologia eccessiva di imatinib sono stati riportati a seguito di segnalazione spontanea e in letteratura. In genere, l'esito riportato in questi casi è stato un miglioramento o una risoluzione. In caso di posologia eccessiva, il paziente deve essere tenuto sotto osservazione e trattato in modo adeguato a seconda dei sintomi.

Con diversi intervalli di dose sono stati riportati i seguenti eventi:

Posologia eccessiva nella popolazione adulta

Da 1200 a 1600 mg (durata variabile tra 1 e 10 giorni): nausea, vomito, diarrea, eruzione cutanea, eritema, edemi, gonfiori, stanchezza, crampi muscolari, trombocitopenia, pancitopenia, dolore al basso ventre, cefalea, appetito ridotto. Da 1800 a 3200 mg (fino a 3200 mg al giorno per 6 giorni): debolezza, mialgia, creatinfosfochinasi aumentata, bilirubina aumentata, dolore gastrointestinale. 6400 mg (dose singola): la letteratura riporta un singolo caso con nausea, vomito, dolore al basso ventre, piressia, edema della faccia, numero dei neutrofili ridotto, transaminasi aumentate. Da 8 a 10 g (dose singola): sono stati riportati vomito e dolore gastrointestinale.

Posologia eccessiva nella popolazione pediatrica

Un bambino di 3 anni che ha assunto una dose singola di 400 mg ha presentato vomito, diarrea e anoressia. Un altro bambino di 3 anni, dopo somministrazione di una dose singola di 980 mg, ha presentato riduzione della conta dei leucociti e diarrea.

Proprietà/effetti

Codice ATC

L01XE01

Meccanismo d'azione

L'imatinib è un inibitore della proteina tirosin-chinasi a basso peso molecolare che inibisce l'attività della tirosin-chinasi (TK) BCR-ABL a livello cellulare *in vitro* e *in vivo*. Inoltre, inibisce diversi recettori delle TK: KIT, il recettore per il fattore della cellula staminale (SCF) codificato attraverso il proto-oncogeno c-KIT, i recettori per il dominio discoidina (DDR1 e DDR2), il recettore per il fattore stimolante le colonie (CSF-1R) e i recettori alfa e beta per il fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFR-alfa e PDGFR-beta). L'imatinib può anche inibire processi cellulari veicolati dall'attivazione di questi recettori.

Farmacodinamica

Il principio attivo inibisce selettivamente la proliferazione e induce l'apoptosi nelle linee cellulari positive BCR-ABL e nelle cellule leucemiche fresche di pazienti affetti da LMC positiva al cromosoma Philadelphia o da leucemia linfoblastica acuta (LLA).

In vivo, il composto evidenzia una attività antitumorale come agente singolo nei modelli animali con cellule tumorali positive a BCR-ABL.

Nella patogenesi delle MDS/MPD, della HES/LEC e del DFSP sono state coinvolte l'attivazione costitutiva del recettore del PDGF o delle proteine tirosin-chinasi ABL come conseguenza della fusione di diverse proteine partner o della produzione costitutiva di PDGF. Imatinib inibisce la trasmissione del segnale e la proliferazione di cellule guidate dalla deregolazione del recettore del PDGFR e dall'attività chinasi di ABL.

In casi rari, negli studi clinici è stato osservato lo sviluppo di una resistenza. A seconda del momento in cui insorge, la resistenza a imatinib si può distinguere in primaria (con mancata efficacia dall'inizio

del trattamento) e secondaria (con perdita di efficacia nel corso dell'esposizione a imatinib). I meccanismi molecolari dello sviluppo della resistenza sono mutazioni del BCR-ABL, che aumentano di pari passo con la crescente progressione/durata della malattia. Una resistenza si è sviluppata anche in pazienti trattati con dosi basse o che non assumevano regolarmente il medicamento. È quindi importante iniziare quanto prima il trattamento e rispettare rigorosamente la posologia.

Efficacia clinica

Studi clinici con LMC Ph+

Adulti

Sono stati condotti tre studi clinici di fase II, in aperto, non controllati, in pazienti con LMC Ph+ in crisi blastica mieloide, in fase accelerata e in pazienti con fallimento della precedente terapia con interferone (IFN) alfa in fase cronica.

Un ampio studio di fase III, controllato, in aperto, è stato condotto in pazienti con LMC Ph+ di nuova diagnosi. Bambini e adolescenti sono stati trattati in due studi di fase I e in uno studio di fase II in aperto, multicentrico, a braccio singolo. Il 38–40% dei pazienti arruolati negli studi clinici aveva ≥ 60 anni mentre il 10–12% aveva ≥ 70 anni.

Fase cronica di nuova diagnosi

In uno studio di fase III condotto su 1106 pazienti con prima diagnosi di LMC Ph+ di meno di 6 mesi, si è confrontato il trattamento con imatinib 400 mg/die con quello con l'interferone (IFN) alfa 5 MIU/m²/die più citarabina (Ara-C) 20 mg/m²/die (per 10 giorni). L'80% dei pazienti è stato pretrattato con idrossiurea prima di iniziare il trattamento con il medicamento in studio. Durante i primi 6 mesi dello studio, il 50% dei pazienti trattati con imatinib e il 75% di quelli trattati con IFN-Ara-C hanno continuato a ricevere idrossiurea aggiuntiva (per una media di 15 e 30 giorni, rispettivamente). Dopo cinque anni dall'arruolamento dell'ultimo paziente, la durata mediana del trattamento nella terapia di prima linea era di 60 mesi nel braccio imatinib e di 8 mesi nel braccio IFN.

Nell'analisi dello studio dopo 60 mesi, la risposta ematologica completa (CHR) con imatinib era del 96.6% rispetto al 56.6% con IFN+Ara-C, la risposta citogenetica rilevante (MCyR) era dell'88.6% rispetto al 23.3% e la risposta citogenetica completa (CCyR) era dell'82.1% rispetto all'11.6%. La risposta molecolare a 12 mesi era pari al 40% con imatinib rispetto al 2% con IFN+Ara-C.

Il tasso di progressione annuale per imatinib era del 3.3% dopo 1 anno dall'inizio dello studio, del 7.5% dopo 2 anni, del 4.8% dopo 3 anni, dell'1.5% dopo 4 anni e dello 0.9% dopo 5 anni di studio. Dopo 60 mesi, i tassi di sopravvivenza globale nei gruppi randomizzati imatinib e IFN+Ara-C erano rispettivamente pari all'89.4% e all'85.6% ($p = 0.049$, test log-rank).

La qualità della vita è stata misurata mediante un questionario validato, il FACT-BRM. Nel braccio imatinib, tutti gli ambiti valutati hanno restituito punteggi più elevati rispetto al braccio IFN-Ara-C. I dati sulla qualità della vita hanno mostrato che i pazienti erano in grado di mantenere il proprio benessere durante il trattamento con imatinib.

Fase cronica dopo il fallimento dell'interferone alfa

(532 pazienti, dose iniziale 400 mg 1 volta/die). Il 65% dei pazienti presentava una MCyR, il 53% presentava una remissione completa. Il 95% dei pazienti ha ottenuto una CHR.

Fase accelerata

(235 pazienti di cui il 63% era già stato pretrattato nella fase accelerata; 77 pazienti hanno ricevuto una dose di imatinib da 400 mg 1 volta/die e 158 pazienti una dose da 600 mg 1 volta/die, rispettivamente). Nel 71.5% dei pazienti è stata rilevata una risposta ematologica, nel 42% una CHR, nel 28% una MCyR (ossia una riduzione a <35% delle metastasi Ph+), nel 20% una remissione citogenetica completa.

Tra le dosi da 400 mg e 600 mg non è stata riscontrata alcuna differenza significativa in termini di endpoint primario, ossia la remissione ematologica. Tuttavia, nei pazienti trattati alla dose da 600 mg è stata rilevata la tendenza a una risposta citogenetica migliore e con una maggiore durata. Durante lo studio, alla dose di 600 mg, è stata rilevata una differenza significativa per quanto riguarda il tempo alla progressione.

Crisi blastica mieloide

(260 pazienti, 95 (37%) sono stati pretrattati con chemioterapia in fase accelerata o crisi blastica, 165 (63%) pazienti non sono stati pretrattati. 223 pazienti hanno iniziato il trattamento alla dose da 600 mg 1 volta/die). Nel parametro primario di efficacia, la CHR, il 31% dei pazienti ha mostrato una risposta ematologica ("confirmed hematological response", il 36% dei pazienti non pretrattati e il 22% dei pazienti pretrattati). Il 15% dei pazienti ha riportato una MCyR. La risposta ematologica nei pazienti trattati alla dose di 600 mg/die era maggiore rispetto a quella dei pazienti trattati alla dose di 400 mg (33% e 16%, rispettivamente, $p = 0.0220$). La sopravvivenza mediana nei pazienti non pretrattati e in quelli pretrattati era rispettivamente di 7.7 e 4.7 mesi.

Bambini e adolescenti

In totale, 31 pazienti pediatriche (il 45% con precedente trapianto di midollo osseo e il 65% con precedente chemioterapia multimodale) sia con LMC Ph+ in fase cronica ($n = 15$) o LMC Ph+ in crisi blastica sia con leucemia acuta positiva al cromosoma Philadelphia (LLA Ph+) ($n = 16$) sono stati arruolati in uno studio ad incremento di dose di fase I. Il 28% dei pazienti affetti da LMC Ph+ aveva un'età compresa tra 2 e 12 anni mentre il 50% aveva un'età compresa tra 12 e 18 anni. I pazienti sono stati trattati con dosi di imatinib da 260 mg/m²/die a 570 mg/m²/die. Su 13 pazienti affetti da LMC Ph+ con dati citogenetici disponibili, 7 (54%) hanno raggiunto una CCyR e 4 (31%) una PCyR (risposta citogenetica parziale), che corrisponde a una MCyR dell'85%.

In totale, 51 pazienti pediatriche con LMC Ph+ in fase cronica sono stati arruolati in uno studio di fase II in aperto, multicentrico, a braccio singolo e trattati con imatinib alla dose di 340 mg/m²/die. Il 78% dei

pazienti ha riportato una CHR dopo 8 settimane di terapia e una CCyR (risposta citogenetica completa) del 65% (paragonabile ai risultati negli adulti) dopo 3–10 mesi di trattamento.

Studi clinici con LLA Ph+

Adulti

In uno studio controllato (ADE10) con imatinib verso chemioterapia su 55 pazienti con nuova diagnosi e con età a partire dai 55 anni, l'impiego di imatinib come terapia di induzione ha portato a una CHR significativamente maggiore rispetto alla terapia di induzione standard a base di chemioterapia (96.3% vs 50%; $p = 0.0001$). Tutti i pazienti hanno ricevuto imatinib in associazione alla terapia standard (schema GM-ALL). Non è stata rilevata alcuna differenza circa la durata di remissione, la sopravvivenza libera da malattia o la sopravvivenza globale. I pazienti con risposta molecolare completa presentavano un risultato migliore sia in termini di durata della remissione ($p = 0.01$) sia in termini di sopravvivenza libera da malattia ($p = 0.02$).

I risultati dei pazienti con LLA Ph+ ($n = 211$), i quali hanno ricevuto imatinib associato ad altri regimi posologici in studi non controllati, hanno mostrato una CHR del 93%. Il tasso di risposta molecolare completa era del 48%.

Bambini/adolescenti

In uno studio di fase III in aperto, multicentrico, non randomizzato, di coorte sequenziale (studio I2301), 93 fra bambini, adolescenti e giovani adulti con LLA Ph+ sono stati trattati con imatinib in associazione a chemioterapia multimodale (340 mg/m² di imatinib al giorno). Imatinib è stato somministrato a intermittenza nelle coorti 1–5, con una crescente durata e inizio più precoce della terapia con imatinib da coorte a coorte. Nella coorte 5, imatinib è stato somministrato come terapia giornaliera continua e, rispetto alle coorti da 1 a 3, è stato osservato un aumento della sopravvivenza libera da eventi (EFS) per 4 anni e rispetto ai controlli storici con sola chemioterapia dell'83.6% rispetto al 44.8%. La frequenza dei trapianti di cellule staminali nella coorte 5 è stata significativamente più bassa rispetto a quella delle altre coorti.

Studi clinici con SM aggressiva

Durante lo studio B2225, 5 pazienti con mastocitosi sistemica sono stati trattati con imatinib a una dose da 100 a 400 mg al giorno. In letteratura sono stati riportati altri 25 casi di pazienti, anch'essi trattati alla dose da 100 a 400 mg al giorno. Di questi 30 pazienti, 10 (33%) hanno ottenuto una CHR e 9 (30%) una risposta ematologica parziale. La mutazione FIP1L1-PDGFR è stata osservata in 8 pazienti, mentre tutti i pazienti avevano mostrato una forma particolare di mastocitosi con eosinofilia ed erano tutti uomini. In presenza di mutazione D816V KIT non è stata rilevata alcuna risposta. Finora, la durata della risposta è stata documentata da 1 a più di 30 mesi.

Studi clinici con HES

Oltre ai 14 pazienti dello studio B2225, 162 sono documentati in letteratura. 107 hanno ottenuto una CHR (61%). Tutti i 61 pazienti (100%) con fusione di FIP1L1-PDGFR-alfa hanno ottenuto una CHR. In linea generale, imatinib è stato somministrato a dosi da 100 a 400 mg al giorno. La durata dei trattamenti finora documentati varia da 1 a 44 mesi. 10 pazienti affetti da complicanze cardiache (ad es. l'endocardite di Löffler) sono migliorati rapidamente dopo l'inizio della terapia con imatinib. Sono stati osservati miglioramenti anche in caso di coinvolgimento di SNC, polmoni, tratto gastrointestinale e reni.

Studi clinici con DFSP

Imatinib è stato valutato in uno studio di fase II in aperto, multicentrico (studio B2225) condotto su 185 pazienti e in cui sono stati arruolati 12 pazienti con DFSP. L'evidenza primaria di efficacia si basava sul tasso di risposta obiettiva. I pazienti sono stati trattati con 800 mg/die di imatinib. L'età dei pazienti con DFSP era compresa tra 23 e 75 anni; il DFSP era metastatico, localmente recidivante dopo resezione iniziale e non ulteriormente operabile al momento dell'arruolamento nello studio. Altri 6 pazienti affetti da DFSP, di età compresa tra 18 mesi e 49 anni, trattati con imatinib, sono stati riportati in 5 pubblicazioni isolate. La popolazione totale trattata per DFSP comprendeva 18 pazienti, 8 dei quali con malattia metastatica. I pazienti adulti riportati in letteratura sono stati trattati con imatinib sia alla dose di 400 mg/die (4 pazienti) sia alla dose di 800 mg/die (1 paziente). 12 su 18 pazienti hanno ottenuto una risposta completa (7 pazienti) o sono risultati liberi da malattia dopo operazione chirurgica in seguito a una risposta parziale (5 pazienti, di cui 1 bambino) con un tasso complessivo di risposta completa del 67%. Altri 3 pazienti hanno raggiunto una risposta parziale con un tasso di risposta complessivo dell'83%. Degli 8 pazienti con malattia metastatica, 5 (62%) hanno ottenuto una risposta, di cui 3 (37%) con risposta completa.

Farmacocinetica

La farmacocinetica di imatinib è stata valutata in un intervallo di dose da 25 a 1000 mg dopo dose singola e allo stato di equilibrio dinamico. L'aumento dell'AUC media è risultato dose-dipendente nell'intervallo 25–1000 mg. Dopo somministrazione ripetuta, l'accumulo allo stato di equilibrio dinamico («steady state») è stato pari a 1.5–2.5 volte.

Assorbimento

La biodisponibilità media assoluta di imatinib è pari al 98%. Il coefficiente di variazione dell'AUC plasmatica di imatinib è del 40–60% dopo somministrazione orale. Dopo somministrazione insieme a un pasto ricco di grassi, il tasso di assorbimento di imatinib si riduce in modo trascurabile (11% di diminuzione della C_{max} e prolungamento del t_{max}) con una modesta diminuzione dell'AUC (7.4%) rispetto alle condizioni di digiuno.

Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche è di circa il 95%, principalmente all'albumina, minimamente alla glicoproteina alfa-acida e solo un minimo legame alla lipoproteina. La distribuzione nell'organismo è elevata, con un volume di distribuzione pari a 4.9 l/kg di peso corporeo. La percentuale negli eritrociti è bassa. La distribuzione nei tessuti è documentata solo a livello preclinico, dove si riscontrano un elevato assorbimento a livello surrenalico e genitale e solo un assorbimento minimo a livello del sistema nervoso centrale.

Metabolismo

Il principale metabolita circolante nell'uomo è il derivato N-demetilato della piperazina che mostra *in vitro* un'efficacia simile al principio attivo immodificato. L'AUC plasmatica di questo metabolita è pari al 16% dell'AUC di imatinib e il suo legame plasmatico corrisponde a quello di imatinib. Imatinib è un substrato del CYP3A4 e un inibitore di CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 e CYP2C19 e può quindi influenzare il metabolismo di medicinali somministrati in concomitanza (cfr. «Interazioni»). L'imatinib è un inibitore della glucuronidazione (cfr. «Interazioni»).

Eliminazione

L'emivita di eliminazione di imatinib è di 18 ore, mentre quella del suo metabolita attivo è di 40 ore. Circa l'81% della dose viene ritrovato nel giro di 7 giorni nelle feci (68% della dose) e nell'urina (13% della dose). Circa il 25% della dose di imatinib resta immodificato (5% nell'urina, 20% nelle feci), mentre la percentuale rimanente è costituita da metaboliti. Le percentuali di metabolita attivo e della sostanza madre nelle feci e nell'urina sono identiche. L'emivita di eliminazione apparente media, stimata sulla base di studi di farmacocinetica a dose singola, è di 13.5 ore. L'emivita di tutti i componenti marcati con ¹⁴C nel plasma è stata di 41–72 ore.

Cinetica di gruppi di pazienti speciali

In analisi cinetiche di popolazione non sono state rilevate differenze tra i sessi ed è emersa una dipendenza dal peso corporeo trascurabile negli adulti.

Pediatria

Nei bambini e adolescenti, posologie di 260 e 340 mg/m² hanno portato a un'esposizione pari a quella delle dosi da 400 mg e 600 mg negli adulti. Il confronto tra l'AUC₍₀₋₂₄₎ il giorno 8 e il giorno 1 alla dose di 340 mg/m²/die ha rivelato un accumulo del medicamento di 1.7 volte rispetto a quello che si verifica dopo somministrazione ripetuta della dose unica giornaliera.

Pazienti anziani

Negli studi clinici comprendenti più del 20% dei pazienti di 65 o più anni, la farmacocinetica non ha evidenziato differenze significative correlate all'età.

Insufficienza renale

A confronto con i pazienti con funzione renale normale, i pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata mostrano un'esposizione plasmatica maggiore di circa 1.5–2 volte. Questo si spiega con un aumento di 1.5 volte dei livelli di alfa glicoproteina acida.

Insufficienza epatica

In uno studio con pazienti con insufficienza epatica lieve, moderata e grave, l'esposizione media di imatinib (AUC normalizzata per la dose) non è aumentata rispetto a quella dei pazienti con funzione epatica normale. La funzione epatica non è stata valutata secondo la classificazione di Child -Pugh, bensì nel modo seguente:

Lieve: bilirubina totale >1–1.5 IULN; SGOT normale o <3 IULN (limite superiore della norma istituzionale).

Moderata: bilirubina totale >1.5–3.0 IULN; SGOT qualsiasi.

Grave: bilirubina totale >3–10 IULN; SGOT qualsiasi.

Dati preclinici

Con il trattamento cronico con imatinib, nei ratti è stato osservato un aumento del tasso di infezioni opportunistiche, mentre nelle scimmie un peggioramento delle infezioni malariche normalmente sopresse. Negli studi a lungo termine sulla cancerogenicità le lesioni non neoplastiche osservate hanno interessato il sistema cardiovascolare, i reni, il pancreas, il sistema endocrino e i denti. Le alterazioni più importanti sono state nefropatia cronica progressiva (negli animali femmine), ipertrofia e dilatazione cardiaca, che in singoli casi hanno portato a insufficienza cardiaca.

Mutagenicità

L'imatinib non ha mostrato caratteristiche genotossiche quando testato con un'analisi delle cellule batteriche *in vitro* (test di Ames), un'analisi delle cellule di mammifero *in vitro* (analisi del linfoma di topo) e un'analisi del micronucleo del ratto *in vivo*. In un'analisi delle cellule di mammifero *in vitro* per la clastogenicità sono stati ottenuti effetti genotossici positivi per imatinib (aberrazioni cromosomiche nelle cellule ovariche di criceto cinese) in presenza di attivazione metabolica. Due composti intermedi del processo di produzione, presenti anche nel prodotto finale, si sono dimostrati positivi alla mutagenesi nel test di Ames. Uno di questi è risultato inoltre positivo all'analisi del linfoma di topo.

Tossicità per la riproduzione

I ratti maschi trattati nell'ambito di uno studio sulla fertilità per 70 giorni con 60 mg/kg, (corrispondenti approssimativamente alla dose clinica massima di 800 mg/die, calcolata in base alla superficie corporea), hanno evidenziato una riduzione del peso dei testicoli e dell'epididimo, come anche un calo della motilità degli spermatozoi.

Una riduzione da lieve a moderata della spermatogenesi è stata osservata anche nei cani a dosi orali di >30 mg/kg. In uno studio sulla fertilità su femmine di ratto non è emerso alcun effetto sull'accoppiamento né sul numero di gravidanze. Una posologia di 60 mg/kg, ma non dosi di ≤20

mg/kg, ha determinato una perdita post-impianto significativamente elevata e un minor numero di feti vivi.

In uno studio sullo sviluppo pre- e post-natale nei ratti, le femmine sono state trattate durante la gestazione (dall'impianto) e la lattazione con dosi orali di imatinib mesilato fino a 45 mg/kg/die. In cinque animali (20.8%) del gruppo trattato con 45 mg/kg/die è stata osservata ai giorni 14 e 15 della gestazione una perdita vaginale di colore rosso, il cui significato non è noto, poiché tutte le femmine hanno partorito cuccioli vitali e nessuna femmina ha evidenziato un aumento della perdita di feti post-impianto. Altri effetti sulla madre, osservati solo alla dose di 45 mg/kg/die (circa la metà della dose massima di 800 mg/die nell'uomo, calcolata in base alla superficie corporea), sono stati un aumento del numero di nati morti e un aumento del numero di cuccioli che morivano tra 0 e 4 giorni dopo il parto.

Nella generazione F1, nello stesso gruppo posologico, è stata rilevata una diminuzione del peso corporeo medio dalla nascita fino al sacrificio terminale e un numero leggermente inferiore di cuccioli che hanno raggiunto il momento del distacco del prepuzio. La fertilità della generazione F1 non è stata influenzata, mentre è stato osservato un aumento del numero dei riassorbimenti e una diminuzione del numero dei feti vitali. La dose senza effetto osservabile (NOAEL) è stata di 15 mg/kg/die (un quarto della dose massima di 800 mg nell'uomo, calcolata in base alla superficie corporea) per le madri e la generazione F1.

Imatinib si è rivelato teratogeno nei ratti quando somministrato durante l'organogenesi a dosi ≥ 100 mg/kg, che equivalgono circa a una volta e mezzo la dose clinica massima di 800 mg/die. Gli effetti teratogeni hanno incluso exencefalia o encefalocele, assenza/riduzione delle ossa frontali e/o assenza delle ossa parietali. Tali effetti non sono stati osservati a dosi ≤ 30 mg/kg.

Nei conigli, a dosi 1.5 volte superiori a quella massima nell'uomo di 800 mg/die, calcolata in base alla superficie corporea, non sono stati osservati effetti sui parametri della fertilità in relazione a siti di impianto, numero di feti vivi, rapporto tra i sessi o peso fetale. Le analisi condotte sui feti non hanno dimostrato alterazioni morfologiche farmaco-correlate.

Gli organi bersaglio identificati (sistema immunitario, tratto gastrointestinale, cuore, reni, organi riproduttivi) in uno studio di tossicità per lo sviluppo nei ratti giovani (dal giorno 10 al giorno 70 dopo il parto) sono risultati gli stessi identificati negli animali adulti. L'esposizione sistemica nelle femmine è stata solo di poco superiore a quella dei maschi, ma data la grande variabilità dei dati non è stato possibile stabilire differenze univoche tra i sessi. A un'esposizione equivalente a circa 0.3–2 volte l'esposizione pediatrica media alla dose massima consigliata di 340 mg/m², sono stati osservati effetti temporanei sulla crescita e di ritardo nell'apertura vaginale, come pure nella separazione del prepuzio. Il NOAEL è stato stabilito a 5 mg/kg/die (corrispondente a 0.06 volte l'esposizione umana, AUC, a 340 mg/m²). Decessi sono stati osservati a partire da un'esposizione (AUC) equivalente a circa 3 volte l'esposizione pediatrica media alla dose massima consigliata di 340 mg/m².

Cancerogenicità

In uno studio di carcinogenicità della durata di 2 anni nei ratti, imatinib ha evidenziato una riduzione statisticamente significativa della longevità delle femmine (≥ 30 mg/kg/die) e dei maschi (60 mg/kg/die). Gli esami istopatologici dei cadaveri di ratto hanno rivelato come cause principali di morte o come motivo del sacrificio la cardiomiopatia (entrambi i sessi), la nefropatia cronica progressiva (femmine) e il papilloma della ghiandola prepuziale. Gli organi con alterazioni neoplastiche sono risultati i reni (adenomi/carcinomi), la vescica e l'uretra (papillomi), la ghiandola prepuziale e clitoridea, l'intestino tenue (adenocarcinomi), le ghiandole paratiroidi (adenomi), le ghiandole surrenali (tumori midollari benigni e maligni) e la parte non ghiandolare del prestomaco (papillomi/carcinomi). Il livello senza effetto osservabile (NOEL; dall'inglese «no observed effect levels») per i diversi organi bersaglio con lesioni neoplastiche è stato 30 mg/kg/die per i reni, la vescica, l'uretra, l'intestino tenue, le ghiandole paratiroidi, le ghiandole surrenali e la parte non ghiandolare del prestomaco, e 15 mg/kg/die per la ghiandola prepuziale e clitoridea.

I papillomi/carcinomi della ghiandola prepuziale e clitoridea sono stati rilevati a dosi ≥ 30 mg/kg/die, equivalenti a circa 0.5 e 0.3 volte la dose giornaliera di 400 mg/die e 800 mg/die, rispettivamente, negli adulti e a circa 0.4 volte la dose giornaliera (calcolata in base all'AUC) a 340 mg/m²/die nei bambini e negli adolescenti. La rilevanza di questi risultati per l'uomo non è nota, per cui non si può escludere un rischio per l'uomo. Un'analisi dei dati sulla sicurezza provenienti da studi clinici e da segnalazioni spontanee di effetti indesiderati non ha dimostrato alcuna evidenza di una maggiore frequenza di alterazioni maligne nei pazienti trattati con imatinib rispetto alla popolazione generale.

Altre indicazioni

Stabilità

Il medicamento non deve essere utilizzato oltre la data indicata con «EXP» sul contenitore.

Indicazioni particolari concernenti l'immagazzinamento

Conservare a 15-30°C.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Numero dell'omologazione

65580 (Swissmedic).

Confezioni

Compresse rivestite con film da 100 mg (divisibili): 30 e 60 [A].

Compresse rivestite con film da 200 mg: 30 e 60 [A].

Compresse rivestite con film da 400 mg: 30 e 60 [A].

Titolare dell'omologazione

Devatis AG, 6330 Cham.

Stato dell'informazione

Aprile 2022