

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Imatinib Grindeks 100 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient du mésilate d'imatinib correspondant à 100 mg d'imatinib.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélule en gélatine orange-brunâtre de 19 mm de longueur, contenant une poudre blanche à jaune pâle ou brunâtre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Imatinib Grindeks est indiqué dans le traitement :

- des patients adultes et pédiatriques atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie (bcr-abl) positive (Ph+) nouvellement diagnostiquée lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée comme un traitement de première intention ;
- des patients adultes et pédiatriques atteints de LMC Ph+ en phase chronique après échec du traitement par l'interféron alpha, ou en phase accélérée ou en crise blastique ;
- des patients adultes et enfants atteints de leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée en association avec la chimiothérapie ;
- des patients adultes atteints de LAL Ph+ réfractaire ou en rechute en monothérapie ;
- des patients adultes atteints de syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/SMP) associés à des réarrangements du gène du PDGFR (platelet-derived growth factor receptor) ;
- des patients adultes atteints d'un syndrome hyperéosinophilique (SHE) à un stade avancé et/ou d'une leucémie chronique à éosinophiles (LCE) associés à un réarrangement du FIP1L1-PDGFR α .

L'effet de l'imatinib sur l'issue d'une greffe de moelle osseuse n'a pas été déterminé.

Imatinib est indiqué pour

- Le traitement des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST - gastrointestinal stromal tumors) malignes Kit (CD 117) positives non résecables et/ou métastatiques.
- Le traitement adjuvant des patients adultes présentant un risque significatif de rechute après résection de GIST Kit (CD117) positive. Les patients qui présentent un faible ou très faible risque ne doivent pas recevoir de traitement adjuvant.
- Le traitement des patients adultes atteints de dermatofibrosarcome protuberans (DFSP ou maladie de Darier-Ferrand) non résecable et des patients adultes atteints de DFSP en rechute et/ou métastatique ne relevant pas d'un traitement chirurgical.

Chez l'adulte et les patients pédiatriques, l'efficacité de l'imatinib est basée sur les taux de réponses hématologiques et cytogénétiques globales et la survie sans progression dans la LMC, sur les taux de réponses hématologique et cytogénétique des LAL Ph+, des SMD/SMP, sur les taux de réponses

hématologiques des SHE/LCE et sur les taux de réponses objectives des patients adultes dans les DFSP et GIST non résécables et/ou métastatiques et sur la survie sans rechute dans le traitement adjuvant de GIST. L'expérience avec l'imatinib chez les patients atteints de SMD/SMP associés à des réarrangements du gène du PDGFR est très limitée (voir rubrique 5.1). À l'exception de la LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, il n'existe pas d'étude clinique contrôlée démontrant un bénéfice clinique ou une prolongation de la durée de vie, pour ces maladies.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par un médecin ayant l'expérience du traitement des hémopathies malignes ou des sarcomes.

Posologie pour la LMC chez les patients adultes

La posologie recommandée d'Imatinib Grindeks est de 400 mg/jour pour les patients adultes en phase chronique de LMC. La LMC en phase chronique est définie quand tous les critères suivants sont réunis : blastes < 15 % dans le sang et la moelle osseuse, basophiles du sang périphérique < 20 %, plaquettes > 100 x 10⁹/l.

La posologie recommandée d'Imatinib Grindeks est de 600 mg/jour pour les patients adultes en phase accélérée de LMC. La phase accélérée est définie par la présence d'un des critères suivants : blastes ≥ 15 %, mais < 30 % dans le sang ou la moelle osseuse, blastes plus promyélocytes ≥ 30 % dans le sang ou la moelle osseuse (fournissant < 30 % de blastes), basophiles du sang périphérique ≥ 20 %, plaquettes < 100 x 10⁹/l sans lien avec le traitement.

La posologie recommandée d'Imatinib Grindeks est de 600 mg/j pour les adultes en crise blastique. La crise blastique est définie par la présence de blastes ≥ 30% dans le sang ou la moelle osseuse ou un envahissement extramédullaire autre qu'une hépatosplénomégalie.

Durée du traitement : dans les études cliniques, le traitement par imatinib est poursuivi jusqu'à progression de la maladie. L'effet de l'arrêt du traitement après l'obtention d'une réponse cytogénétique complète n'a pas été étudié.

En l'absence d'effets indésirables sévères et de neutropénie ou de thrombopénie sévères non imputables à la leucémie, une augmentation de la dose peut être envisagée, de 400 mg à 600 mg ou 800 mg chez les patients en phase chronique, ou de 600 mg à un maximum de 800 mg (en deux prises de 400 mg par jour) chez les patients en phase accélérée ou en crise blastique, dans les circonstances suivantes : évolution de la maladie (à tout moment), absence de réponse hématologique satisfaisante après un minimum de 3 mois de traitement, absence de réponse cytogénétique après 12 mois de traitement, ou perte de la réponse hématologique et/ou cytogénétique obtenue auparavant. Les patients devront être surveillés étroitement après augmentation de la dose étant donnée la possibilité d'une incidence accrue des effets indésirables à plus fortes doses.

Posologie pour la LMC chez les enfants

Chez l'enfant, la posologie devra être établie en fonction de la surface corporelle (mg/m²). La dose journalière recommandée chez l'enfant est de 340 mg/m² dans la LMC en phase chronique et dans la LMC en phase avancée (ne doit pas dépasser une dose totale de 800 mg). Le traitement peut être administré en une prise quotidienne ou bien être divisé en deux prises (une le matin et une le soir). Ces recommandations posologiques reposent actuellement sur un faible nombre d'enfants (voir rubriques 5.1 et 5.2). On ne dispose d'aucune donnée chez l'enfant de moins de 2 ans.

L'augmentation de doses de 340 mg/m² jusqu'à 570 mg/m² par jour (sans dépasser la dose totale de 800 mg) peut être envisagée chez l'enfant en l'absence d'effets indésirables graves et de neutropénie ou thrombopénie sévères non liées à la leucémie dans les circonstances suivantes : progression de la maladie (à n'importe quel moment) ; absence de réponse hématologique satisfaisante après au moins 3 mois de traitement ; absence de réponse cytogénétique après 12 mois de traitement ; ou perte d'une réponse hématologique et/ou cytogénétique antérieure. Les patients devront être surveillés

attentivement au cours des escalades de doses compte tenu du risque accru d'effets indésirables à des doses plus élevées.

Posologie pour la LAL Ph+ chez les patients adultes

La posologie recommandée d'Imatinib Grindeks est de 600 mg/jour chez les patients adultes atteints de LAL Ph+. Le traitement devrait être supervisé par des hématologues experts dans la prise en charge de cette maladie pour toutes les phases de traitement.

Schéma thérapeutique : Sur la base des données existantes, l'imatinib s'est montré efficace et bien toléré lorsqu'il est administré à 600 mg/j en association à une chimiothérapie d'induction, de consolidation et d'entretien utilisée des LAL Ph+ nouvellement diagnostiquées de l'adulte (voir rubrique 5.1). La durée de traitement par imatinib peut varier en fonction du traitement appliqué, mais généralement les traitements prolongés par imatinib ont fourni de meilleurs résultats.

Chez les patients adultes atteints de LAL Ph+ en rechute ou réfractaire, une monothérapie par imatinib à la dose de 600 mg/j est sûre, efficace et peut être poursuivie jusqu'à la progression de la maladie.

Posologie pour la LAL Ph+ chez les enfants

Chez l'enfant, la posologie devra être établie en fonction de la surface corporelle (mg/m²). Dans les LAL Ph+, la dose journalière recommandée chez l'enfant est de 340 mg/m² (sans dépasser une dose totale de 600 mg).

Posologie pour le SMD/SMP

La posologie recommandée d'Imatinib Grindeks est de 400 mg/jour chez les patients adultes atteints de SMD/SMP.

La durée de traitement : dans l'unique étude clinique menée à ce jour, le traitement par imatinib a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie (voir rubrique 5.1). À la date de l'analyse, la durée médiane de traitement était de 47 mois (24 jours à 60 mois).

Posologie pour le SHE / la LCE

La dose recommandée d'Imatinib Grindeks est de 100 mg/jour chez les patients adultes atteints de SHE/LCE.

Une augmentation de dose de 100 mg à 400 mg chez ces patients peut être envisagée si la réponse au traitement est insuffisante et en l'absence d'effets indésirables.

Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'il est bénéfique pour le patient.

Posologie pour les GIST

La dose recommandée d'Imatinib Grindeks est de 400 mg/jour pour les patients adultes atteints de GIST malins non résécables et/ou métastatiques.

On dispose de données limitées sur l'effet d'une augmentation de la dose de 400 mg à 600 mg ou 800 mg chez les patients dont la maladie progresse avec la dose la plus faible (voir rubrique 5.1).

Durée du traitement: Dans les études cliniques menées chez des patients atteints de GIST, le traitement par imatinib a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie. À la date de l'analyse, la durée médiane de traitement était de 7 mois (7 jours à 13 mois). L'effet de l'arrêt du traitement après l'obtention d'une réponse n'a pas été étudié.

Posologie pour le DFSP

La posologie recommandée d'Imatinib Grindeks est de 800 mg/jour chez les patients adultes atteints de DFSP.

Ajustement de la posologie en cas d'effets indésirables

Effets indésirables extra-hématologiques

En cas de survenue d'un effet indésirable extra-hématologique sévère, le traitement par imatinib doit être interrompu jusqu'à résolution de l'événement. Le traitement peut ensuite être repris de manière appropriée en fonction de la sévérité initiale de l'événement.

En cas d'élévation de la bilirubine > 3 x la limite supérieure de la normale (LSN) fournie par le laboratoire d'analyses ou des transaminases > 5 x la LSN, imatinib doit être interrompu jusqu'à un retour de la bilirubine à un taux $< 1,5$ x la LSN et des transaminases à un taux $< 2,5$ x la LSN. Le traitement peut alors être repris à dose réduite chez l'adulte, la dose sera diminuée de 400 mg à 300 mg ou de 600 mg à 400 mg ou de 800 mg à 600 mg, et chez l'enfant la dose sera diminuée de 340 à 260 mg/m²/jour.

Effets indésirables hématologiques

En cas de neutropénie ou thrombopénie sévères, il est recommandé de diminuer la dose ou d'interrompre le traitement conformément au tableau ci-dessous.

Ajustements de posologie en cas de neutropénie et de thrombocytopenie :

SHE/LCE (dose initiale de 100 mg)	PN $< 1,0 \times 10^9/l$ et/ou plaquettes $< 50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Arrêter l'imatinib jusqu'à ce que PN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ et plaquettes $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Reprendre le traitement par imatinib à la dose antérieure (c'est-à-dire avant l'effet indésirable sévère).
LMC en phase chronique, SMD/SMP et GIST (dose initiale 400 mg) SHE/LCE (à la dose de 400 mg)	PN $< 1,0 \times 10^9/l$ et/ou plaquettes $< 50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Arrêter l'imatinib jusqu'à ce que PN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ et plaquettes $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Reprendre le traitement par imatinib à la dose antérieure (c'est-à-dire avant l'effet indésirable sévère). 3. En cas de récurrence de PN $< 1,0 \times 10^9/l$ et/ou plaquettes $< 50 \times 10^9/l$, répéter l'étape 1 puis reprendre l'imatinib à la dose de 300 mg.
LMC en phase chronique en pédiatrie (à la dose de 340 mg/m ²)	PN $< 1,0 \times 10^9/l$ et/ou plaquettes $< 50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Arrêter l'imatinib jusqu'à ce que PN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ et plaquettes $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Reprendre le traitement par imatinib à la dose antérieure (c'est-à-dire avant l'effet indésirable sévère). 3. En cas de récurrence de PN $< 1,0 \times 10^9/l$ et/ou plaquettes $< 50 \times 10^9/l$, répéter l'étape 1 puis reprendre l'imatinib à la dose de 260 mg/m².
LMC en phase accélérée et crise blastique et LAL Ph+ (dose initiale 600 mg)	^a PN $< 0,5 \times 10^9/l$ et/ou plaquettes $< 10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vérifier si la cytopénie est imputable à la leucémie (ponction ou biopsie médullaire). 2. Si la cytopénie n'est pas imputable à la leucémie, diminuer la dose d'imatinib à 400 mg. 3. Si la cytopénie persiste pendant 2 semaines, diminuer encore la dose à 300 mg. 4. Si la cytopénie persiste pendant 4 semaines et n'est toujours pas imputable à la leucémie, arrêter l'imatinib jusqu'à ce que PN $\geq 1 \times 10^9/l$ et plaquettes $\geq 20 \times 10^9/l$, puis reprendre le traitement à 300 mg.

LMC en phase accélérée ou en crise blastique en pédiatrie (à la dose de 340 mg/m ²)	^a PN < 0,5 x 10 ⁹ /l et/ou plaquettes < 10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> Vérifier si la cytopénie est imputable à la leucémie (ponction ou biopsie médullaire). Si la cytopénie n'est pas imputable à la leucémie, diminuer la dose d'imatinib à 260 mg/m². Si la cytopénie persiste pendant 2 semaines, diminuer encore la dose à 200 mg/m². Si la cytopénie persiste pendant 4 semaines et n'est toujours pas imputable à la leucémie, arrêter l'imatinib jusqu'à ce que PN ≥ 1 x 10⁹/l et plaquettes ≥ 20 x 10⁹/l, puis reprendre le traitement à 200 mg/m².
DFSP (à la dose de 800 mg)	PN < 1,0 x 10 ⁹ /l et/ou plaquettes < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> Arrêter l'imatinib jusqu'à ce que PN ≥ 1,5 x 10⁹/l et plaquettes ≥ 75 x 10⁹/l. Reprendre le traitement par imatinib à la dose de 600 mg. En cas de récurrence de PN < 1,0 x 10⁹/l et/ou plaquettes < 50 x 10⁹/l, répéter l'étape 1 puis reprendre l'imatinib à la dose réduite de 400 mg.
PN = Polynucléaires Neutrophiles ^a survenant après au moins 1 mois de traitement		

Populations spéciales

Enfant : Il n'y a pas d'expérience chez l'enfant de moins de 2 ans atteint de LMC et chez l'enfant de moins d'un an atteint de LAL Ph+ (voir rubrique 5.1). L'expérience est très limitée chez l'enfant atteint de SMD/SMP, de DFSP, de GIST et de SHE/LCE.

La sécurité et l'efficacité de l'imatinib chez les enfants âgés de moins de 18 ans atteints de SMD/SMP, DFSP, de GIST et de SHE/LCE n'ont pas été établies par des études cliniques. Les données publiées actuellement disponibles sont résumées dans la rubrique 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Insuffisance hépatique : L'imatinib est principalement métabolisé par le foie. Les patients présentant une altération de la fonction hépatique, légère, modérée ou importante devraient être traités à la dose minimale recommandée 400 mg. La dose peut être réduite si elle est mal tolérée (voir rubrique 4.4, 4.8 et 5.2).

Classification des altérations hépatiques :

Altération de la fonction hépatique	Tests de la fonction hépatique
Légère	Augmentation de la bilirubine totale de 1,5 fois la LSN ASAT : > LSN (peut être normale ou < LSN si la bilirubine totale est > LSN)
Modérée	Augmentation de la bilirubine totale > à 1,5 fois la LSN et < 3,0 fois la LSN ASAT quelle que soit la valeur
Importante	Augmentation de la bilirubine totale > 3,0 fois la LSN et < 10 fois la LSN ASAT quelle que soit la valeur

LSN : Limite supérieure de la normale du laboratoire

ASAT : aspartate aminotransférase

Insuffisance rénale : Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale ou sous dialyse, la

dose initiale de traitement de 400 mg par jour est recommandée. Toutefois, la prudence est recommandée chez ces patients. La dose peut être réduite si elle est mal tolérée. Si elle est tolérée, la dose peut être augmentée en l'absence d'efficacité (voir rubrique 4.4 et 5.2).

Personnes âgées : la pharmacocinétique de l'imatinib n'a pas été spécifiquement étudiée chez les personnes âgées. Aucune différence significative de pharmacocinétique n'a été observée en fonction de l'âge chez les patients adultes inclus dans les études cliniques dont plus de 20% étaient âgés de 65 ans et plus. Par conséquent, aucune recommandation particulière sur la posologie n'est requise chez les personnes âgées.

Mode d'administration

La dose prescrite doit être administrée par voie orale avec un repas et un grand verre d'eau pour minimiser le risque d'irritation gastro-intestinale. Les doses de 400 mg ou 600 mg doivent être administrées une fois par jour ; une dose quotidienne de 800 mg doit être administrée en deux prises de 400 mg, une le matin et une le soir. Pour les patients (enfants) incapables d'avaler les gélules, leur contenu peut être dilué dans un verre d'eau plate ou de jus de pomme. Des études chez l'animal ont montré une toxicité pour la reproduction, et le risque potentiel pour le fœtus humain est inconnu. Il convient donc de conseiller aux femmes en âge de procréer qui ouvrent les gélules de manipuler le contenu avec précaution et d'éviter tout contact avec la peau et les yeux ou toute inhalation (voir rubrique 4.6). Il faut se laver les mains immédiatement après avoir manipulé des gélules ouvertes.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Lorsque l'imatinib est co-administré avec d'autres médicaments, des interactions médicamenteuses sont possibles. La prudence est requise en cas d'utilisation d'imatinib avec des inhibiteurs de protéase, des antifongiques azolés, certains macrolides (voir rubrique 4.5), des substrats du CYP3A4 avec une marge thérapeutique étroite (par exemple : ciclosporine, pimozide, tacrolimus, sirolimus, ergotamine, diergotamine, fentanyl, alfentanil, terféndine, bortézomib, docétaxel, quinidine) ou warfarine et autres dérivés coumariniques (voir rubrique 4.5).

L'utilisation concomitante d'imatinib et de médicaments inducteurs du CYP3A4 (par exemple : dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, ou *Hypericum perforatum* (millepertuis), peut réduire significativement l'exposition systémique à l'imatinib et augmenter potentiellement le risque d'échec thérapeutique. Par conséquent, l'utilisation concomitante d'imatinib avec des inducteurs puissants du CYP3A4 devra être évitée (voir rubrique 4.5).

Hypothyroïdie

Des cas cliniques d'hypothyroïdie ont été rapportés chez des patients traités par imatinib, ayant subi une thyroïdectomie et recevant un traitement par lévothyroxine (voir rubrique 4.5). Les taux de l'hormone thyroïdienne (TSH) devront être étroitement surveillés chez ces patients.

Hépatotoxicité

Le métabolisme de l'imatinib est principalement hépatique, et seulement 13% de l'excrétion est rénale. Chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique (légère, modérée ou importante) la numération formule sanguine et les enzymes hépatiques devront être étroitement surveillées (cf. rubriques 4.2, 4.8 et 5.2). Il est à noter que les patients atteints de GIST peuvent présenter des métastases hépatiques qui pourraient entraîner une insuffisance hépatique.

Des cas d'altérations de la fonction hépatique, y compris des cas d'insuffisance hépatique et de nécrose hépatique ont été observés avec l'imatinib. Lorsque l'imatinib est associé à des chimiothérapies à fortes doses, une augmentation des réactions hépatiques graves a été mise en évidence. Une surveillance étroite de la fonction hépatique est recommandée lorsque l'imatinib est associé à une chimiothérapie

connue comme pouvant être associée à une altération de la fonction hépatique (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Rétention hydrique

Des cas de rétention hydrique sévère (épanchement pleural, œdème, œdème pulmonaire, ascite, œdème superficiel) ont été décrits chez environ 2,5% des patients atteints de LMC nouvellement diagnostiqués traités par imatinib. Il est donc fortement recommandé de peser régulièrement les patients. Une prise de poids rapide et inattendue devra faire l'objet d'un examen plus approfondi et, si nécessaire, l'instauration d'un traitement symptomatique et des mesures thérapeutiques devront être entreprises. Dans les études cliniques, l'incidence de ces effets indésirables était augmentée chez les personnes âgées ainsi que chez ceux ayant des antécédents cardiaques. La prudence est donc recommandée chez des patients présentant un dysfonctionnement cardiaque.

Patients présentant des pathologies cardiaques

Les patients présentant des pathologies cardiaques, des facteurs de risque de survenue d'insuffisance cardiaque ou des antécédents d'insuffisance rénale devront être étroitement surveillés, et tout patient présentant des signes ou des symptômes évocateurs d'une insuffisance cardiaque ou rénale doit faire l'objet d'une évaluation et être traité.

Chez des patients présentant un syndrome hyperéosinophilique (HES) avec infiltration de cellules HES dans le myocarde, des cas isolés de choc cardiogénique et d'altération de la fonction ventriculaire gauche ont été associés à la dégranulation de cellules HES lors de l'instauration d'un traitement par imatinib. Cette situation s'est montrée réversible après l'administration d'une corticothérapie systémique, des mesures d'assistance circulatoire et l'interruption temporaire de l'imatinib. Comme des effets indésirables cardiaques ont été observés peu fréquemment avec l'imatinib, une évaluation du rapport bénéfices/risques du traitement par l'imatinib devra être envisagée chez les patients atteints de SHE/LCE avant l'instauration du traitement.

Les syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs associés à des réarrangements du gène du récepteur PDGFR pourront être associés à des taux élevés d'éosinophiles. La prise en charge par un cardiologue, la réalisation d'un échocardiogramme et le dosage sérique de la troponine devront donc être envisagés chez les patients atteints de SHE/LCE et chez les patients atteints de SMD/SMP associés à des taux élevés d'éosinophiles, avant l'administration de l'imatinib. Si l'un de ces examens est anormal, le suivi par un cardiologue et l'administration prophylactique d'une corticothérapie systémique (1-2 mg/kg) pendant une à deux semaines en association avec l'imatinib devront être envisagés lors de l'instauration du traitement.

Hémorragies gastro-intestinales

Dans l'étude clinique menée chez des patients atteints de GIST non résécables et/ou métastatiques, des hémorragies gastro-intestinales et intratumorales ont été rapportées (voir rubrique 4.8). Sur la base des données disponibles, aucun facteur (ex. taille de la tumeur, localisation de la tumeur, troubles de la coagulation) n'a été identifié, prédisposant les patients atteints de GIST à un risque plus élevé de développer l'un ou l'autre des deux types d'hémorragies. Puisqu'une augmentation de la vascularisation et une propension aux saignements font partie de la nature et l'évolution clinique de la maladie, des modalités standardisées de suivi et de prise en charge des hémorragies devront être adoptées pour tous les patients.

De plus, des ectasies vasculaires de l'antra gastrique (EVAG), une cause rare d'hémorragies gastro-intestinales, ont été rapportées depuis la mise sur le marché chez des patients atteints de LMC, de LAL et d'autres pathologies (voir rubrique 4.8). Lorsque cela est nécessaire, l'arrêt du traitement par imatinib doit être envisagé.

Syndrome de lyse tumorale

En raison de la survenue possible de syndrome de lyse tumorale (SLT), il est recommandé de corriger toute déshydratation cliniquement significative et de traiter l'hyperuricémie avant l'initiation du traitement par imatinib (voir rubrique 4.8).

Réactivation de l'hépatite B

Des cas de réactivation du virus l'hépatite B ont été rapportés chez des patients porteurs chroniques du virus et traités par des inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL. Certains de ces cas ont évolué vers une insuffisance hépatique aiguë ou une hépatite fulminante requérant une transplantation hépatique ou dont l'issue a été fatale.

Tous les patients doivent faire l'objet d'un dépistage d'une infection par le VHB avant l'initiation d'un traitement par imatinib. Un médecin spécialisé en hépatologie doit être consulté avant instauration du traitement chez les patients porteurs de marqueurs sérologiques positifs (y compris ceux ayant une hépatite B active) et chez les patients dont la sérologie devient positive en cours du traitement. Les patients porteurs du VHB doivent être étroitement suivis tout au long du traitement par imatinib et plusieurs mois après la fin du traitement (voir rubrique 4.8).

Phototoxicité

L'exposition directe au soleil doit être évitée ou réduite en raison du risque de phototoxicité associé au traitement par imatinib. Il doit être conseillé aux patients d'utiliser des mesures telles que le port de vêtements de protection et l'utilisation d'un écran solaire avec un facteur de protection solaire (FPS) élevé.

Microangiopathie thrombotique

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) BCR-ABL ont été associés à des microangiopathies thrombotiques (MAT), et des cas individuels ont été rapportés avec l'imatinib (voir rubrique 4.8). Si des résultats biologiques ou cliniques associés à une MAT surviennent chez un patient traité par imatinib, le traitement doit être interrompu et une évaluation approfondie de la MAT doit être réalisée, incluant la détermination de l'activité ADAMTS13 et des anticorps anti-ADAMTS13. Si le taux d'anticorps anti-ADAMTS13 est élevé conjointement à une activité ADAMTS13 faible, le traitement par imatinib ne doit pas être repris.

Analyses biologiques

Des numérations formules sanguines doivent être effectuées régulièrement : le traitement par imatinib de patients atteints de LMC a été associé à une neutropénie ou une thrombopénie. Cependant, la survenue de ces cytopénies est vraisemblablement liée au stade de la maladie traitée : elles ont été plus fréquemment retrouvées chez les patients en phase accélérée ou en crise blastique que chez ceux en phase chronique de la LMC. Le traitement peut alors être interrompu ou la dose réduite, selon les recommandations de la rubrique 4.2.

La fonction hépatique (transaminases, bilirubine, phosphatases alcalines) doit faire l'objet d'une surveillance régulière.

Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, l'exposition plasmatique à l'imatinib semble être supérieure à celle des patients présentant une fonction rénale normale, probablement en raison d'un taux plasmatique élevé de l'alpha-glycoprotéine acide, une protéine plasmatique liée à l'imatinib, chez ces patients. Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale légère à modérée, la dose initiale de traitement de 400 mg par jour est recommandée. Les patients présentant une altération sévère de la fonction rénale devront être traités avec attention. La dose peut être réduite si elle est mal tolérée (voir rubrique 4.2 et 5.2).

Un traitement au long terme par imatinib peut être associé à une détérioration cliniquement significative de la fonction rénale. La fonction rénale doit donc être évaluée avant le début du traitement par imatinib et étroitement surveillée pendant le traitement, en portant une attention particulière aux patients présentant des facteurs de risque d'altération de la fonction rénale. Si une altération de la fonction rénale est observée, une prise en charge et un traitement adaptés doivent être mis en place en accord avec les recommandations standards de traitement.

Population pédiatrique

Des cas de retard de croissance chez les enfants et préadolescents recevant de l'imatinib ont été rapportés. Dans une étude observationnelle chez les patients pédiatriques atteints de LMC, une

diminution statistiquement significative (mais d'une pertinence clinique incertaine) de la médiane du score d'écart type de la taille après 12 et 24 mois de traitement a été reportée dans deux sous-groupes de taille limitée, indépendamment du statut pubertaire ou du sexe. Une surveillance étroite de la croissance chez les enfants traités par imatinib est recommandée (voir rubrique 4.8).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Substances actives pouvant **augmenter** les concentrations plasmatiques d'imatinib

Les substances inhibant l'activité de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 (par exemple : inhibiteurs de protéase tels qu'indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir, télaprévir, nelfinavir, bocéprévir ; antifongiques azolés tels que kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole ; certains macrolides tels qu'érythromycine, clarithromycine et télithromycine) pourraient diminuer le métabolisme d'imatinib et donc augmenter les concentrations plasmatiques de l'imatinib. Une augmentation significative de l'exposition systémique à l'imatinib (la valeur moyenne de la C_{max} et de l'ASC (Aire sous la courbe) ont respectivement été augmentées de 26% et 40%) a été observée chez des volontaires sains lors de l'administration d'une dose unique de kétoconazole (un inhibiteur du CYP3A4). La prudence est requise lorsque l'imatinib est administré avec des inhibiteurs du CYP3A4.

Substances actives pouvant **diminuer** les concentrations plasmatiques d'imatinib

Les substances agissant comme inducteurs de l'activité du CYP3A4 (par exemple : dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, fosphénytoïne, primidone, *Hypericum perforatum* (millepertuis)) pourraient réduire significativement l'exposition systémique à l'imatinib, et potentiellement augmenter le risque d'échec thérapeutique. Un traitement préalable par 600 mg de rifampicine à doses multiples suivies d'une dose unique de 400 mg d'imatinib a entraîné une diminution de C_{max} et de l'ASC_(0-infini) d'au moins 54% et 74%, par rapport à leurs valeurs respectives sans traitement par rifampicine. Des résultats similaires ont été observés chez des patients atteints de gliomes malins traités par imatinib et avec des antiépileptiques inducteurs enzymatiques tels que la carbamazépine, l'oxcarbazépine et la phénytoïne. L'ASC plasmatique de l'imatinib a diminué de 73% par rapport à celle des patients non traités par antiépileptiques inducteurs enzymatiques. L'utilisation concomitante d'imatinib avec des inducteurs puissants du CYP3A4 devra être évitée.

Substances actives dont la concentration plasmatique peut être modifiée par l'imatinib :

L'imatinib augmente la valeur moyenne de la C_{max} et l'ASC de la simvastatine (substrat du CYP3A4), respectivement 2 fois et 3,5 fois, indiquant ainsi une inhibition du CYP3A4 par l'imatinib. L'imatinib doit donc être associé avec prudence à des substrats du CYP3A4 dont l'index thérapeutique est étroit (par exemple : ciclosporine, pimozide, tacrolimus, sirolimus, ergotamine, diergotamine, fentanyl, alfentanil, terfénadine, bortézomib, docétaxel et quinidine). Par ailleurs, l'imatinib peut augmenter la concentration plasmatique d'autres médicaments métabolisés par le CYP3A4 (par exemple triazolo-benzodiazépines, inhibiteurs calciques de type dihydropyridine, certains inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, c'est-à-dire les statines, etc.).

En raison des risques connus d'augmentation des saignements associés à l'utilisation de l'imatinib (par exemple hémorragie), les patients nécessitant un traitement anticoagulant devront recevoir de l'héparine standard ou de bas poids moléculaire au lieu de dérivés de la coumarine tels que la warfarine.

In vitro, l'imatinib inhibe l'activité de l'isoenzyme CYP2D6 du cytochrome P450 à des concentrations similaires à celles affectant l'activité du CYP3A4. L'imatinib à 400 mg deux fois par jour avait un effet inhibiteur sur le métabolisme de métoprolol via le CYP2D6, avec une augmentation approximativement de 23% de la C_{max} et de l'ASC du métoprolol (IC 90% [1,16-1,30]). Il ne semble pas nécessaire d'adapter les doses lorsque l'imatinib est administré avec des substrats du CYP2D6, toutefois la prudence est recommandée avec les substrats du CYP2D6 présentant une fenêtre thérapeutique étroite telle que le métoprolol. Chez les patients traités par métoprolol, la surveillance clinique devra être envisagée.

In vitro, l'imatinib inhibe l'O-glucuronidation du paracétamol avec un K_i de 58,5 $\mu\text{mol/l}$. Cette

inhibition n'a pas été observée *in vivo* après l'administration de 400 mg d'imatinib et 1000 mg de paracétamol.

Des doses plus élevées d'imatinib et de paracétamol n'ont pas été étudiées.

La prudence est donc requise lors de l'utilisation concomitante de fortes doses d'imatinib et de paracétamol.

Des cas cliniques d'hypothyroïdie ont été rapportés chez des patients traités par imatinib, ayant subi une thyroïdectomie et recevant un traitement par lévothyroxine (voir rubrique 4.4). Toutefois, le mécanisme de cette interaction observée est à ce jour inconnu. La prudence est donc recommandée. Les taux de TSH devront être étroitement surveillés chez ces patients.

Chez les patients atteints de LAL Ph+, on dispose d'une expérience clinique de l'administration concomitante d'imatinib avec une chimiothérapie (voir rubrique 5.1), cependant les interactions médicamenteuses entre l'imatinib et les schémas thérapeutiques de chimiothérapie n'ont pas été clairement identifiées. Les effets indésirables de l'imatinib tels qu'une hépatotoxicité, une myélosuppression ou d'autres effets, peuvent augmenter et il a été rapporté qu'une utilisation concomitante de la L-asparaginase pourrait être associée à une hépatotoxicité augmentée (voir rubrique 4.8). Ainsi, l'administration d'imatinib en association nécessite des précautions particulières.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent être informées qu'elles doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 15 jours après l'arrêt du traitement par imatinib.

Grossesse

Les données concernant l'utilisation de l'imatinib chez la femme enceinte sont limitées. Depuis la mise sur le marché, des cas d'avortement spontanés et d'anomalies congénitales ont été rapportés chez des femmes ayant été traitées par imatinib. Les études effectuées chez l'animal ont toutefois mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3) et le risque potentiel sur le fœtus en clinique n'est pas connu. L'imatinib ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue. S'il est utilisé au cours de la grossesse, la patiente doit être prévenue du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Les informations concernant la distribution de l'imatinib dans le lait maternel sont limitées. Les études chez deux patientes qui allaitaient ont montré que l'imatinib et son métabolite actif peuvent être distribués dans le lait maternel. Le rapport lait/plasma des concentrations d'imatinib mesuré chez une patiente était de 0,5 et celui du métabolite était de 0,9, suggérant une distribution plus élevée du métabolite dans le lait. En considérant la concentration de l'imatinib associée à celle de son métabolite et la quantité de lait journalière ingérée par les nourrissons, l'exposition totale attendue devrait être faible (environ 10% de la dose thérapeutique). Cependant, les effets d'une exposition à l'imatinib de faible dose chez le nourrisson n'étant pas connus, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement et pendant au moins 15 jours après l'arrêt du traitement par imatinib.

Fertilité

La fertilité des rats mâles et femelles n'a pas été affectée dans les études précliniques bien que des effets sur les paramètres de la reproduction aient été observés (voir rubrique 5.3). Aucune étude n'a été effectuée sur des patients recevant de l'imatinib et sur son effet sur la fécondité et la gamétogenèse. Les patients préoccupés par leur fécondité sous traitement par imatinib doivent consulter leur médecin.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients devront être informés qu'ils peuvent voir survenir des effets indésirables tels que sensations vertigineuses, troubles visuels ou somnolence au cours du traitement par l'imatinib. La prudence est donc recommandée pour les utilisateurs de véhicules ou de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les patients atteints de pathologies malignes à un stade avancé peuvent présenter des affections intercurrentes. Ces affections peuvent rendre difficile l'évaluation du lien entre l'administration d'imatinib et la survenue d'événements indésirables en raison de la variété des symptômes liés à la maladie sous-jacente, à sa progression ou à la co-administration de nombreux médicaments.

Au cours des études cliniques menées dans la LMC, un arrêt du traitement motivé par des effets indésirables imputables au médicament a été observé chez 2,4% des patients nouvellement diagnostiqués, 4% des patients en phase chronique tardive après échec du traitement par l'interféron, 4% des patients en phase accélérée après échec du traitement par l'interféron et 5% des patients en crise blastique après échec du traitement par l'interféron. Dans les GIST, le produit étudié a été arrêté en raison d'effets indésirables imputables au médicament chez 4% des patients.

Les effets indésirables ont été comparables dans toutes les indications, à deux exceptions près. Il y a eu plus de myélosuppressions observées chez les patients atteints de LMC que chez ceux atteints de GIST, ce qui est probablement dû à la maladie sous-jacente. Dans l'étude clinique menée chez des patients atteints de GIST non résécables et/ou métastatiques, 7 (5%) patients ont présenté des saignements de grade 3 / 4 selon la classification CTC (Common Toxicity Criteria) : saignements gastrointestinaux (3 patients), saignements intra-tumoraux (3 patients), les deux types (1 patient). La localisation de la tumeur gastrointestinale peut avoir été à l'origine des saignements gastro-intestinaux (voir rubrique 4.4). Les saignements gastro-intestinaux et intra-tumoraux peuvent être sérieux et dans certains cas fatals. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$) pouvant être imputables au traitement par imatinib dans les deux indications ont été des nausées modérées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale, fatigue, myalgies, crampes musculaires et rash. Des œdèmes superficiels ont été très fréquemment observés dans toutes les études cliniques et décrits principalement comme des œdèmes périorbitaux ou des membres inférieurs. Toutefois, ces œdèmes ont été rarement sévères et ont pu être contrôlés par des diurétiques, d'autres mesures symptomatiques ou en réduisant la dose d'imatinib.

Lorsque l'imatinib était associé à des doses élevées de chimiothérapie chez des patients atteints de LAL Ph+, une toxicité hépatique transitoire se traduisant par une élévation des transaminases et une hyperbilirubinémie a été observée. Au vu des données limitées de tolérance, les effets indésirables rapportés ci-après chez l'enfant sont cohérents avec le profil de tolérance observé chez l'adulte atteint de LAL Ph+. Les données de tolérance chez l'enfant atteint de LAL Ph+ sont très limitées bien qu'aucun nouveau problème de sécurité n'ait été identifié.

Divers effets indésirables tels qu'épanchement pleural, ascite, œdème pulmonaire, prise de poids rapide avec ou sans œdème superficiel ont été décrits dans le cadre de rétention hydrique. Ces effets peuvent habituellement être contrôlés par l'interruption temporaire de l'imatinib et par l'utilisation de diurétiques et d'autres traitements symptomatiques appropriés. Cependant, certains de ces effets peuvent être graves voire mettre en jeu le pronostic vital : plusieurs patients en crise blastique sont décédés, avec un tableau clinique complexe associant un épanchement pleural, une insuffisance cardiaque congestive et une insuffisance rénale. Les études cliniques menées chez l'enfant n'ont pas révélé de données de tolérance particulière à cette population.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables, en dehors des cas isolés, sont repris ci-dessous par organe et par ordre de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre de fréquence, le plus fréquent en premier.

Les effets indésirables et leurs fréquences sont présentés dans le Tableau 1.

Tableau 1 Tableau de synthèse des effets indésirables

Infections et infestations	
<i>Peu fréquent</i>	Zona, herpès simplex, inflammation nasopharyngée, pneumonie ¹ , sinusite, cellulites, infection des voies respiratoires hautes, grippe, infection des voies urinaires, gastroentérite, septicémie
<i>Rare</i>	Infection fongique
<i>Fréquence indéterminée</i>	Réactivation de l'hépatite B*
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
<i>Rare</i>	Syndrome de lyse tumorale
<i>Fréquence indéterminée</i>	Hémorragie tumorale/nécrose tumorale*
Affections du système immunitaire	
<i>Fréquence indéterminée</i>	Choc anaphylactique*
Affections hématologiques et du système lymphatique	
<i>Très fréquent</i>	Neutropénie, thrombopénie, anémie
<i>Fréquent</i>	Pancytopénie, neutropénie fébrile
<i>Peu fréquent</i>	Thrombocythémie, lymphopénie, aplasie médullaire, éosinophilie, lymphadénopathie
<i>Rare</i>	Anémie hémolytique, microangiopathie thrombotique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
<i>Fréquent</i>	Anorexie
<i>Peu fréquent</i>	Hypokaliémie, augmentation de l'appétit, hypophosphatémie, diminution de l'appétit, déshydratation, goutte, hyperuricémie, hypercalcémie, hyperglycémie, hyponatrémie
<i>Rare</i>	Hyperkaliémie, hypomagnésémie
Affections psychiatriques	
<i>Fréquent</i>	Insomnie
<i>Peu fréquent</i>	Dépression, diminution de libido, anxiété
<i>Rare</i>	Confusion
Affections du système nerveux	
<i>Très fréquent</i>	Céphalées ²
<i>Fréquent</i>	Sensations vertigineuses, paresthésies, troubles du goût, hypoesthésie
<i>Peu fréquent</i>	Migraine, somnolence, syncope, neuropathie périphérique, troubles de la mémoire, sciatique, syndrome des jambes sans repos, tremblement, hémorragie cérébrale
<i>Rare</i>	Hypertension intracrânienne, convulsions, névrite optique
<i>Fréquence indéterminée</i>	Œdème cérébral*
Affections oculaires	
<i>Fréquent</i>	Œdème des paupières, sécrétions lacrymales augmentées, hémorragie conjonctivale, conjonctivite, yeux secs, vision trouble
<i>Peu fréquent</i>	Irritation oculaire, douleur oculaire, œdème orbitaire, hémorragie sclérale, hémorragie rétinienne, blépharite, œdème maculaire
<i>Rare</i>	Cataracte, glaucome, œdème papillaire
<i>Fréquence indéterminée</i>	Hémorragie du corps vitré*
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
<i>Peu fréquent</i>	Vertiges, acouphènes, perte auditive
Affections cardiaques	

<i>Peu fréquent</i>	Palpitations, tachycardie, insuffisance cardiaque congestive ³ , œdème pulmonaire
<i>Rare</i>	Arythmie, fibrillation auriculaire, arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, angine de poitrine, épanchement péricardique
<i>Fréquence indéterminée</i>	Péricardite*, tamponnade*
Affections vasculaires⁴	
<i>Fréquent</i>	Bouffées vasomotrices, hémorragie
<i>Peu fréquent</i>	Hypertension, hématome, hématome sous-dural, extrémités froides, hypotension, syndrome de Raynaud
<i>Fréquence indéterminée</i>	Thrombose/embolie*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
<i>Fréquent</i>	Dyspnée, épistaxis, toux
<i>Peu fréquent</i>	Épanchement pleural ⁵ , douleur pharyngolaryngée, pharyngite
<i>Rare</i>	Douleur pleurale, fibrose pulmonaire, hypertension pulmonaire, hémorragie pulmonaire
<i>Fréquence indéterminée</i>	Insuffisance respiratoire aiguë ¹¹ *, pneumopathie interstitielle*
Affections gastro-intestinales	
<i>Très fréquent</i>	Nausées, diarrhée, vomissements, dyspepsie, douleur abdominale ⁶
<i>Fréquent</i>	Flatulence, ballonnements, reflux gastro-œsophagien, constipation, sécheresse de la bouche, gastrite
<i>Peu fréquent</i>	Stomatite, mucite, hémorragie gastro-intestinale ⁷ , éructation, méléna, œsophagite, ascite, ulcère gastrique, hématoméso, chéilite, dysphagie, pancréatite
<i>Rare</i>	Colite, iléus, affection abdominale inflammatoire
<i>Fréquence indéterminée</i>	Iléus/occlusion intestinale*, perforation gastro-intestinale*, diverticulite*, ectasie vasculaire de l'antrum gastrique (EVAG)*
Affections hépatobiliaires	
<i>Fréquent</i>	Élévation des enzymes hépatiques
<i>Peu fréquent</i>	Hyperbilirubinémie, hépatite, ictère
<i>Rare</i>	Insuffisance hépatique ⁸ , nécrose hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
<i>Très fréquent</i>	Œdème périorbitaire, dermatite/eczéma/rash
<i>Fréquent</i>	Prurit, œdème de la face, peau sèche, érythème, alopecie, sueurs nocturnes, réaction de photosensibilité
<i>Peu fréquent</i>	Rash pustuleux, contusion, hypersudation, urticaire, ecchymose, tendance augmentée aux ecchymoses, hypotrichose, hypopigmentation cutanée, dermatite exfoliative, ongles cassants, folliculite, pétéchies, psoriasis, purpura, hyperpigmentation cutanée, éruption bulleuse, panniculite ¹²
<i>Rare</i>	Dermatose aiguë fébrile neutrophilique (syndrome de Sweet), décoloration des ongles, œdème de Quincke, rash vésiculaire, érythème polymorphe, vascularite leucocytoclasique, syndrome de Stevens-Johnson, pustulose exanthématique aiguë généralisée, pemphigus*
<i>Fréquence indéterminée</i>	Érythrodysesthésie palmo-plantaire*, kératose lichénoïde*, lichen plan*, nécrolyse épidermique toxique*, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS)*, pseudoporphyrie*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
<i>Très fréquent</i>	Crampes et spasmes musculaires, douleurs musculosquelettiques incluant les myalgies ⁹ , arthralgies, douleurs osseuses ¹⁰
<i>Fréquent</i>	Gonflement des articulations
<i>Peu fréquent</i>	Raideur articulaire et musculaire, ostéonécrose*

<i>Rare</i>	Faiblesse musculaire, arthrite, rhabdomyolyse/myopathie
<i>Fréquence indéterminée</i>	Retard de croissance chez l'enfant*
Affections du rein et des voies urinaires	
<i>Peu fréquent</i>	Douleur rénale, hématurie, insuffisance rénale aiguë, pollakiurie
<i>Fréquence indéterminée</i>	Insuffisance rénale chronique
Affections des organes de reproduction et du sein	
<i>Peu fréquent</i>	Gynécomastie, dysfonctionnement érectile, ménorragie, menstruation irrégulière, troubles sexuels, douleur des mamelons, gonflement des seins, œdème du scrotum
<i>Rare</i>	Corps jaune hémorragique, kyste ovarien hémorragique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
<i>Très fréquent</i>	Rétention hydrique et œdème, fatigue
<i>Fréquent</i>	Faiblesse, pyrexie, anasarque, frissons, rigidité
<i>Peu fréquent</i>	Douleur thoracique, malaise
Investigations	
<i>Très fréquent</i>	Prise de poids
<i>Fréquent</i>	Perte de poids
<i>Rare</i>	Augmentation de l'amylasémie
<i>Peu fréquent</i>	Augmentation de la créatininémie, augmentation de la créatine phosphokinase, augmentation de la lactate déshydrogénase, augmentation des phosphatases alcalines

* Ces effets indésirables ont été principalement rapportés après la mise sur le marché de l'imatinib. Ceci inclut les cas issus de la notification spontanée ainsi que les événements indésirables graves des études cliniques en cours, des programmes d'accès élargi, des études de pharmacologie clinique et des études exploratoires menées dans le cadre d'indications thérapeutiques non approuvées. Étant donné que ces événements sont issus d'une population dont la taille n'est pas déterminée, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir la relation de causalité avec l'exposition à l'imatinib.

- 1 La pneumonie a été le plus fréquemment observée chez les patients atteints de LMC en transformation et les patients atteints de GIST.
- 2 Les céphalées ont été le plus fréquemment observées chez les patients atteints de GIST.
- 3 Selon l'unité de mesure « patient-année », les effets cardiaques incluant l'insuffisance cardiaque congestive ont été plus fréquemment observés chez les patients ayant une LMC en transformation que chez ceux ayant une LMC en phase chronique.
- 4 Les bouffées vasomotrices ont été le plus fréquemment observées chez les patients atteints de GIST et les saignements (hématomes et hémorragies) ont été le plus fréquemment observés chez les patients atteints de GIST et les patients atteints de LMC en transformation (LMC en phase accélérée et LMC en crise blastique).
- 5 L'épanchement pleural a été rapporté plus fréquemment chez les patients atteints de GIST et les patients ayant une LMC en transformation (LMC en phase accélérée et LMC en crise blastique) que chez les patients en phase chronique.
- 6+7 Les douleurs abdominales et les hémorragies gastro-intestinales ont été le plus fréquemment observées chez les patients atteints de GIST.
- 8 Des cas mortels d'insuffisance hépatique et de nécrose hépatique ont été rapportés.
- 9 Des douleurs musculosquelettiques pendant le traitement par imatinib ou après arrêt du traitement ont été observées après la commercialisation.
- 10 Les douleurs musculosquelettiques et les effets reliés à ces douleurs ont été plus fréquemment observés chez les patients atteints de LMC que chez les patients atteints de GIST.
- 11 Des cas d'évolution fatale ont été rapportés chez des patients à un stade avancé de la maladie, présentant des infections sévères, des neutropénies sévères et d'autres troubles cliniques concomitants sévères.
- 12 Y compris l'érythème noueux.

Anomalies biologiques :

Paramètres hématologiques

Dans les LMC, des cytopénies, en particulier des neutropénies et des thrombopénies, ont été régulièrement rapportées dans toutes les études cliniques avec une fréquence plus élevée aux fortes doses ≥ 750 mg (étude de phase I). Cependant, la survenue des cytopénies dépendait aussi nettement du stade de la maladie : la fréquence des neutropénies et des thrombopénies de grade 3 ou 4 (PN $< 1,0 \times 10^9/l$; taux de plaquettes $< 50 \times 10^9/l$) étant 4 à 6 fois plus élevée dans les LMC en crise blastique ou en phase accélérée (respectivement 59–64% pour les neutropénies et 44–63% pour les thrombopénies) que dans les LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquées (16,7% de neutropénie et 8,9% de thrombopénie). Dans les LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquées, les neutropénies et les thrombopénies de grade 4 (PN $< 0,5 \times 10^9/l$; plaquettes $< 10 \times 10^9/l$) ont été observées chez 3,6% et $< 1\%$ des patients respectivement. La durée médiane des épisodes de neutropénie est habituellement de l'ordre de 2 à 3 semaines, et de 3 à 4 semaines pour les épisodes de thrombopénie. Ces événements peuvent être habituellement contrôlés soit par une réduction de la dose soit par une interruption du traitement par imatinib, mais peuvent, dans de rares cas, conduire à une interruption définitive du traitement. En pédiatrie, chez les enfants atteints de LMC, les toxicités les plus fréquemment observées étaient des cytopénies de grade 3 ou 4 incluant des neutropénies, des thrombocytopenies et des anémies. Elles surviennent principalement dans les premiers mois de traitement.

Dans l'étude menée chez des patients atteints de GIST non résécables et/ou métastatiques, une anémie de grade 3 ou 4 a été rapportée respectivement chez 5,4% et 0,7% des patients. Ces cas d'anémies pouvaient être liés à un saignement gastro-intestinal ou intra-tumoral, au moins chez certains de ces patients. Des neutropénies de grade 3 ou 4 ont été rapportées respectivement 7,5% et 2,7% chez des patients et une thrombopénie de grade 3 chez 0,7% des patients. Aucun patient n'a développé de thrombopénie de grade 4. Des diminutions du nombre de leucocytes et de neutrophiles ont principalement été observées au cours des six premières semaines du traitement, les valeurs demeurant relativement stables par la suite.

Paramètres biochimiques

Des augmentations importantes des transaminases ($< 5\%$) ou de la bilirubine ($< 1\%$) ont été observées chez des patients atteints de LMC et ont été habituellement contrôlées par une réduction de la dose ou une interruption du traitement (la durée médiane de ces épisodes était d'environ une semaine). Le traitement a été interrompu définitivement en raison d'anomalies biologiques hépatiques chez moins de 1% des patients atteints de LMC. Chez les patients atteints de GIST (étude B2222), on a observé 6,8% d'augmentations de grade 3 à 4 des ALAT (alanine aminotransférase) et 4,8% d'augmentations de grade 3 à 4 des ASAT (aspartate aminotransférase). L'augmentation de la bilirubine était inférieure à 3%.

Il y a eu des cas d'hépatite cytolitique et cholestatique et de défaillance hépatique. Dans certains cas, l'issue fut fatale, notamment pour un patient sous dose élevée de paracétamol.

Description de certains effets indésirables

Réactivation de l'hépatite B

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL. Certains de ces cas ont évolué vers une insuffisance hépatique aiguë ou une hépatite fulminante requérant une transplantation hépatique ou dont l'issue a été fatale (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

L'expérience avec des doses supérieures aux doses thérapeutiques recommandées est limitée. Des cas spontanés de surdosage avec l'imatinib ont été rapportés et publiés dans la littérature. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé et un traitement symptomatique approprié doit lui être administré. L'évolution rapportée de ces cas était une « amélioration » ou un « rétablissement ». Les événements qui ont été rapportés à des doses différentes sont les suivants :

Population adulte

1200 à 1600 mg (sur une durée allant de 1 à 10 jours) : nausée, vomissements, diarrhées, rash, érythème, œdème, gonflement, fatigue, crampes musculaires, thrombopénie, pancytopénie, douleurs abdominales, céphalées, diminution de l'appétit.

1800 à 3200 mg (jusqu'à 3200 mg par jour pendant 6 jours) : faiblesse, myalgie, taux de créatine-phosphokinase augmenté, taux de bilirubine augmenté, douleur gastro-intestinale.

6400 mg (dose unique) : un cas rapporté dans la littérature d'un patient qui a présenté : nausées, vomissements, douleurs abdominales, fièvre, œdème du visage, diminution du taux de neutrophiles, augmentation des transaminases.

8 à 10 g (dose unique) : vomissements et douleurs gastro-intestinales ont été rapportés.

Population pédiatrique

Un garçon âgé de 3 ans ayant pris une dose unique de 400 mg a présenté des vomissements, une diarrhée et une anorexie et un autre garçon âgé de 3 ans ayant pris une dose unique de 980 mg a présenté une diminution du taux de globules blancs et une diarrhée.

En cas de surdosage, le patient devra être placé sous surveillance et recevoir un traitement symptomatique approprié.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, inhibiteurs de tyrosine kinase BCR-ABL, Code ATC : L01EA01

Mécanisme d'action

L'imatinib est une petite molécule chimique inhibitrice de protéine tyrosine kinase qui inhibe puissamment l'activité de la tyrosine kinase (TK) Bcr-Abl ainsi que plusieurs récepteurs TK : Kit, le récepteur du SCF (stem cell factor) codé par le proto-oncogène c-Kit, les récepteurs du domaine discoidine (DDR1 et DDR2), le CSF-1R (récepteur du colony stimulating factor) et les récepteurs alpha et bêta du PDGF (platelet-derived growth factor) (PDGFR-alpha et PDGFR-bêta). L'imatinib peut également inhiber les processus cellulaires médiés par l'activation des kinases de ces récepteurs.

Effets pharmacodynamiques

L'imatinib est un inhibiteur de protéine tyrosine kinase qui inhibe puissamment la tyrosine kinase Bcr-Abl au niveau cellulaire *in vitro* et *in vivo*. Le produit inhibe sélectivement la prolifération et induit une apoptose dans les lignées cellulaires Bcr-Abl positives ainsi que dans les cellules leucémiques fraîches provenant de patients atteints de LMC ou de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) chromosome Philadelphie positives.

In vivo, le produit présente une activité anti-tumorale lorsqu'il est administré en monothérapie chez l'animal porteur de cellules tumorales Bcr-Abl positives.

L'imatinib est également un inhibiteur des tyrosine kinases du récepteur du PDGF (platelet-derived growth factor), PDGF-R et du SCF (stem cell factor) c-Kit et il inhibe les processus cellulaires médiés par le PDGF et le SCF. *In vitro*, l'imatinib inhibe la prolifération et induit une apoptose des cellules

des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) qui expriment une mutation activatrice du *kit*. L'activation constitutive du récepteur du PDGF ou des tyrosine kinases Abl, résultant de la fusion à différentes protéines partenaires ou de la production constitutive de PDGF, sont impliquées dans la pathogenèse des SMD/SMP, des SHE/LCE et du DFSP. L'imatinib inhibe la signalisation et la prolifération des cellules sensibles à l'activité dérégulée des kinases Abl ou PDGFR.

Études cliniques dans la leucémie myéloïde chronique

L'efficacité de l'imatinib est basée sur les taux de réponses cytogénétiques et hématologiques globales et la survie sans progression. À l'exception de la LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, il n'existe pas actuellement d'étude contrôlée démontrant un bénéfice clinique tel qu'une amélioration des symptômes liés à la maladie ou une prolongation de la durée de vie.

Trois grandes études internationales de phase II, ouvertes et non contrôlées, ont été menées chez des patients atteints de LMC positive pour le chromosome Philadelphie (Ph+) en phase avancée, blastique ou accélérée, d'autres leucémies Ph+ ou de LMC en phase chronique, mais en échec d'un traitement antérieur par interféron alpha (IFN). Une grande étude internationale de phase III, ouverte, multicentrique et randomisée, a été menée chez des patients atteints de LMC Ph+ nouvellement diagnostiquée. De plus, des enfants ont été traités dans deux études de phase I et une étude de phase II.

Dans toutes les études cliniques, 38 à 40 % des patients étaient âgés de ≥ 60 ans et 10 à 12 % des patients étaient âgés de ≥ 70 ans.

Phase chronique, nouvellement diagnostiquée : Cette étude de phase III menée chez des patients adultes a comparé le traitement par l'imatinib en monothérapie au traitement par une association d'interféron alpha (IFN) et de cytarabine (Ara-C). Les patients qui présentaient une absence de réponse (absence de réponse hématologique complète (RHC) à 6 mois, augmentation de la numération leucocytaire, absence de réponse cytogénétique majeure (RCM) à 24 mois), une perte de réponse (perte de la RHC ou de la RCyM) ou une intolérance sévère au traitement étaient autorisés à passer dans l'autre groupe de traitement. Dans le groupe imatinib, les patients recevaient 400 mg par jour. Dans le groupe IFN, les patients étaient traités avec une dose cible d'IFN de 5 MUI/m²/jour par voie sous-cutanée en association avec de l'Ara-C à la posologie de 20 mg/m²/jour par voie sous-cutanée pendant 10 jours/mois.

Au total, 1 106 patients ont été randomisés, 553 dans chaque groupe. Les caractéristiques de ligne de base étaient bien équilibrées entre les deux groupes. L'âge médian était de 51 ans (plage 18-70 ans), avec 21,9 % de patients ≥ 60 ans. La population de l'étude comportait 59 % d'hommes et 41 % de femmes, 89,9 % de patients caucasiens et 4,7 % de patients noirs.

Sept ans après le recrutement du dernier patient, la durée médiane du traitement de première intention était respectivement de 82 et 8 mois dans les groupes imatinib et IFN. La durée médiane du traitement de seconde intention par imatinib était de 64 mois. Dans l'ensemble, chez les patients traités par imatinib en première intention, la dose quotidienne moyenne administrée était de 406 ± 76 mg. Le critère principal d'efficacité de l'étude était la survie sans progression.

La progression a été définie comme un des événements suivants : progression à une phase accélérée ou crise blastique, décès, perte de la RHC ou de la RCyM, ou chez les patients n'atteignant pas une RHC, une augmentation de la numération leucocytaire malgré une prise en charge thérapeutique appropriée. Les principaux critères d'évaluation secondaires étaient la réponse cytogénétique majeure, la réponse hématologique, la réponse moléculaire (évaluation de la maladie résiduelle minimale), le délai avant la phase d'accélération ou la crise blastique, et la survie. Les données de réponse sont indiquées dans le Tableau 2.

Tableau 2 Réponse dans une étude sur la LMC nouvellement diagnostiquée (données à 84 mois)

(Meilleurs taux de réponse)	Imatinib n=553	IFN+Ara-C n=553
Réponse hématologique		
Taux de RHC n (%)	534 (96,6 %)*	313 (56,6 %)*

[IC 95 %]	[94,7–97,9 %]	[52,4–60,8 %]
Réponse cytogénétique		
Réponse majeure n (%)	490 (88,6 %)*	129 (23,3 %)*
[IC 95 %]	[85,7–91,1 %]	[19,9–27,1 %]
RCL complète n (%)	456 (82,5 %)*	64 (11,6 %)*
RCy partielle n (%)	34 (6,1 %)	65 (11,8 %)
Réponse moléculaire**		
Réponse majeure à 12 mois (%)	153/305=50,2 %	8/83=9,6 %
Réponse majeure à 24 mois (%)	73/104=70,2 %	3/12=25 %
Réponse majeure à 84 mois (%)	102/116=87,9 %	3/4=75 %
* p<0,001, test exact de Fischer		
** Les pourcentages de réponse moléculaire sont basés sur les échantillons disponibles.		
Critères de réponse hématologique (toutes les réponses devant être confirmées après ≥ 4 semaines) :		
GB < 10 x 10 ⁹ /l, plaquettes < 450 x 10 ⁹ /l, myélocytes + métamyélocytes < 5 % dans le sang, pas de blastes ni de promyélocytes dans le sang, basophiles < 20 %, pas d'atteinte extramédullaire.		
Critères de réponse cytogénétique : complète (0 % métaphases Ph+), partielle (1–35 %), mineure (36–65 %) ou minimale (66–95 %). Une réponse majeure (0–35 %) combine les réponses complètes et partielles.		
Critères majeurs de réponse moléculaire : dans le sang périphérique, réduction ≥ 3 logarithmes de la quantité de transcrits Bcr-Abl (mesurée par dosage PCR quantitatif en temps réel de la transcriptase inverse), par rapport à une ligne de base standardisée.		

Les taux de réponse hématologique complète, de réponse cytogénétique majeure et de réponse cytogénétique complète au traitement de première ligne ont été estimés par l'approche de Kaplan-Meier, pour laquelle les non-réponses étaient censurées à la date du dernier examen. En utilisant cette approche, les taux de réponse cumulatifs estimés pour le traitement de première intention par imatinib s'amélioraient comme suit entre 12 mois de traitement et 84 mois de traitement : RHC de 96,4 % à 98,4 % et RCyM de 69,5 % à 87,2 %, respectivement.

Après 7 ans de suivi, on observait 93 événements de progression (16,8 %) dans le groupe imatinib : 37 (6,7 %) impliquant une progression à une phase accélérée/crise blastique, 31 (5,6 %) une perte de RCyM, 15 (2,7 %) une perte de RHC ou une augmentation des GB, et 10 (1,8 %) des décès non liés à la LMC. En revanche, 165 (29,8 %) événements ont été observés dans le groupe IFN+Ara-C, dont 130 sont survenus pendant le traitement de première ligne par IFN+Ara-C.

Le taux estimé de patients sans progression à une phase accélérée ou à une crise blastique à 84 mois était significativement plus élevé dans le groupe imatinib par rapport au groupe IFN (92,5 % contre 85,1 %, p<0,001). Le taux annuel de progression à une phase accélérée ou à une crise blastique diminuait avec la durée du traitement et était inférieur à 1 % par an au cours de la quatrième et de la cinquième année. Le taux estimé de survie sans progression à 84 mois était de 81,2 % dans le groupe imatinib et de 60,6 % dans le groupe témoin (p<0,001). Les taux annuels de progression de tout type pour l'imatinib diminuaient également au cours du temps.

Au total, respectivement 71 (12,8 %) et 85 (15,4 %) patients sont décédés dans les groupes imatinib et IFN+Ara-C. À 84 mois, la survie globale estimée est de 86,4 % (83, 90) contre 83,3 % (80, 87) respectivement dans le groupe imatinib et dans le groupe IFN+Ara-C (p=0,073, test logarithmique par rangs). Ce critère de délai avant événement est fortement influencé par le taux élevé de passage de l'IFN+Ara-C à l'imatinib. L'effet du traitement par l'imatinib sur la survie des patients atteints de LMC en phase chronique et nouvellement diagnostiquée a été examiné plus en détail dans une analyse rétrospective des données sur l'imatinib rapportées ci-dessus avec les données primaires d'une autre étude de phase III utilisant l'IFN+Ara-C (n=325) dans un protocole de traitement identique. Cette analyse rétrospective a montré la supériorité de l'imatinib sur l'IFN+Ara-C en termes de survie globale (p<0,001) ; en 42 mois, 47 (8,5 %) patients traités par imatinib et 63 (19,4 %) patients traités par IFN+Ara-C sont décédés.

Le degré de réponse cytogénétique et de réponse moléculaire avait un effet clair sur les résultats à long terme chez les patients traités par imatinib. Alors qu'environ 96 % (93 %) des patients présentant une RCyC (RCyP) à 12 mois étaient exempts de progression à une phase accélérée/une crise blastique à 84 mois, seuls 81 % des patients sans RCyM à 12 mois étaient exempts de progression à une LMC avancée à 84 mois (globalement $p < 0,001$, $p = 0,25$ entre RCyC et RCyC). Pour les patients qui présentaient une réduction des transcrits Bcr-Abl d'au moins 3 logarithmes à 12 mois, la probabilité de rester sans progression à une phase accélérée/crise blastique était de 99 % à 84 mois. Des résultats similaires étaient observés dans une analyse intermédiaire à 18 mois.

Dans cette étude, des augmentations de dose étaient autorisées de 400 mg/jour à 600 mg/jour, puis de 600 mg/jour à 800 mg/jour. Après 42 mois de suivi, 11 patients ont manifesté une perte confirmée (dans les 4 semaines) de leur réponse cytogénétique. Sur ces 11 patients, 4 ont eu une augmentation de dose jusqu'à 800 mg par jour, dont 2 ont récupéré une réponse cytogénétique (1 partielle et 1 complète, cette dernière également accompagnée d'une réponse moléculaire), alors que sur les 7 patients dont la dose n'a pas été augmentée, un seul a récupéré une réponse cytogénétique complète. Le pourcentage de certains effets indésirables était plus élevé chez les 40 patients dont la dose a été augmentée à 800 mg/jour par rapport à la population des patients avant l'augmentation de la dose ($n = 551$). Les effets indésirables les plus fréquents étaient les hémorragies gastro-intestinales, la conjonctivite et l'augmentation des transaminases ou de la bilirubine. D'autres effets indésirables étaient rapportés avec une fréquence inférieure ou égale.

Phase chronique, échec de l'interféron : 532 patients adultes ont été traités à une dose initiale de 400 mg. Les patients étaient répartis en trois catégories principales : échec hématologique (29 %), échec cytogénétique (35 %) ou intolérance à l'interféron (36 %). Les patients avaient reçu un traitement antérieur par INF d'une durée médiane de 14 mois à des doses $\geq 25 \times 10^6$ UI/semaine et étaient tous en phase chronique tardive, avec un temps médian de 32 mois depuis le diagnostic. La variable d'efficacité primaire de l'étude était le taux de réponse cytogénétique majeure (réponse complète ou partielle, 0 à 35 % de métaphases Ph+ dans la moelle osseuse).

Dans cette étude, 65 % des patients ont obtenu une réponse cytogénétique majeure ; elle était complète chez 53 % (confirmée chez 43 %) des patients (Tableau 3). Une réponse hématologique complète était obtenue chez 95 % des patients.

Phase accélérée : 235 patients adultes avec maladie en phase accélérée ont été enrôlés. Les 77 premiers patients ont commencé par 400 mg ; le protocole a ensuite été modifié pour permettre une posologie plus élevée et les 158 patients suivants ont commencé par 600 mg.

La variable d'efficacité primaire était le taux de réponse hématologique, rapporté comme étant une réponse hématologique complète, une absence de signe de leucémie (c'est-à-dire la disparition des blastes de la moelle et du sang, mais sans récupération complète du sang périphérique comme pour les réponses complètes), ou le retour à une phase chronique de LMC. Une réponse hématologique confirmée était obtenue chez 71,5 % des patients) (Tableau 3).

Il est important de relever que 27,7 % des patients ont également obtenu une réponse cytogénétique majeure, qui était complète chez 20,4 % des patients (16 % confirmés). Pour les patients traités avec 600 mg, les estimations actuelles de la survie médiane sans progression et de la survie globale étaient respectivement de 22,9 et 42,5 mois.

Crise blastique myéloïde : 260 patients en crise blastique myéloïde ont été inclus. 95 patients (37%) avaient reçu une chimiothérapie (« patients prétraités ») comme traitement antérieur d'une phase accélérée ou d'une crise blastique alors que 165 (63%) n'en avaient pas reçu (« patients non prétraités »). Les 37 premiers patients ont débuté le traitement à 400 mg. Le protocole a ensuite été amendé pour permettre une posologie plus élevée, et les 223 patients suivants ont reçu une dose initiale de 600 mg.

Le critère principal d'efficacité était le taux de réponse hématologique, défini comme soit une réponse complète hématologique, soit une disparition des signes de leucémie, soit un retour en phase chronique de la LMC, selon les mêmes critères que ceux de l'étude menée chez des patients en phase accélérée.

Dans cette étude, 31% des patients ont obtenu une réponse hématologique (36% chez les patients non prétraités et 22% chez les patients prétraités). Le taux de réponse a également été supérieur chez les patients traités par 600 mg (33%) par rapport aux patients traités par 400 mg (16%, p=0,0220). L'estimation actuelle de la médiane de survie des patients non prétraités est de 7,7 mois, contre 4,7 mois chez les patients prétraités.

Crise blastique lymphoïde : un nombre limité de patients ont été inclus dans les études de phase I (n=10). Le taux de réponse hématologique était de 70% sur une durée de 2 à 3 mois.

Tableau 3 Réponses dans les études sur la LMC chez l'adulte

	Étude 0110 Données à 37 mois Phase chronique, échec d'IFN (n=532)	Étude 0109 Données à 40,5 mois Phase accélérée (n=235)	Étude 0102 Données à 38 mois Crise myéloïde blastique (n=260)
% de patients (IC 95 %)			
Réponse hématologique ¹			
Réponse hématologique complète (RHC)	95 % (92,3–96,3)	71 % (65,3–77,2)	31 % (25,2–36,8)
Absence de signe de leucémie (ASL)	95 %	42 %	8 %
Retour à la phase chronique (RPC)	Non applicable	12 %	5 %
	Non applicable	17 %	18 %
Réponse cytogénétique majeure ²			
Complète (confirmée ³)	65 % (61,2–69,5)	28 % (22,0–33,9)	15 % (11,2–20,4)
[IC 95 %]	53 %	20 %	7 %
Partielle	(43 %) [38,6–47,2]	(16 %) [11,3–21,0]	(2 %) [0,6–4,4]
	12 %	7 %	8 %
<p>¹ Critères de réponse hématologique (toutes les réponses devant être confirmées après ≥ 4 semaines) : RHC : Étude 0110 [GB < 10 x 10⁹/l, plaquettes < 450 x 10⁹/l, myélocytes + métamyélocytes < 5 % dans le sang, absence de blastes et de promyélocytes dans le sang, basophiles < 20 %, absence d'atteinte extramédullaire et dans les études 0102 et 0109 [PN ≥ 1,5 x 10⁹/l, plaquettes ≥ 100 x 10⁹/l, absence de blastes dans le sang, blastes dans la MO < 5 % et absence d'atteinte extramédullaire]. ASL Mêmes critères que pour la RHC, mais PN ≥ 1 x 10⁹/l et plaquettes ≥ 20 x 10⁹/l (0102 et 0109 uniquement) RPC < 15 % de blastes MO et SP, < 30 % de blastes + promyélocytes MO et SP, < 20 % de basophiles SP, absence de maladie extramédullaire autre que la rate et le foie (uniquement pour 0102 et 0109). MO = moelle osseuse, SP = sang périphérique</p> <p>² Critères de réponse cytogénétique : Une réponse majeure combine les réponses complètes et partielles : complète (0 % métaphases Ph+), partielle (1–35 %)</p> <p>³ Réponse cytogénétique complète confirmée par une deuxième évaluation cytogénétique de la moelle osseuse réalisée au moins un mois après l'étude initiale de la moelle osseuse.</p>			

Population pédiatrique

Un total de 26 patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans, présentant une LMC en phase chronique (n=11) ou une LMC en crise blastique ou une leucémie aiguë Ph+ (n=15), ont été recrutés dans une étude de phase I avec escalade de doses. Il s'agissait d'une population de patients lourdement prétraités, dans la mesure où 46% avaient déjà bénéficié d'une transplantation médullaire et 73% d'une polychimiothérapie. Les doses d'imatinib administrées étaient de 260 mg/m²/jour (n=5), 340 mg/m²/jour (n=9), 440 mg/m²/jour (n=7) et 570 mg/m²/jour (n=5). Parmi

les 9 patients atteints de LMC en phase chronique dont les données cytogénétiques sont disponibles, 4 (44%) ont obtenu une réponse cytogénétique complète et 3 (33%) une réponse cytogénétique partielle, pour un taux de RCyM de 77%.

Un total de 51 patients pédiatriques atteints d'une LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée non traitée ont été inclus dans une étude de phase II avec un seul bras, multicentrique en ouvert. Ces enfants étaient traités par imatinib à la dose de 340 mg/m²/jour, sans interruption de traitement due à une toxicité dose limitante. Le traitement par imatinib induit une réponse rapide chez les patients pédiatriques atteints de LMC nouvellement diagnostiqués avec une RCH de 78% après 8 semaines de traitement. Le taux élevé de RCH s'accompagne d'une réponse complète cytogénétique de 65% qui est comparable aux résultats observés chez les adultes. De plus, une réponse cytogénétique partielle était observée à un taux de 16% pour un taux de 81% de réponses cytogénétiques majeures. La majorité des patients qui ont atteint une réponse cytogénétique complète ont développé cette réponse entre 3 et 10 mois avec une estimation selon Kaplan-Meier de la durée médiane de réponse à 5,6 mois.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'imatinib dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique atteinte de leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive (translocation bcr-abl) (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Études cliniques dans la LAL Ph+

LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée : dans une étude contrôlée (ADE10) comparant l'imatinib versus chimiothérapie d'induction, chez 55 patients nouvellement diagnostiqués âgés de 55 ans et plus, l'imatinib utilisé seul a induit un taux significativement plus élevé de réponse hématologique complète par rapport à la chimiothérapie (96,3% versus 50% ; p = 0,0001). Lorsque le traitement de rattrapage par l'imatinib a été administré aux patients qui n'avaient pas répondu ou avaient mal répondu à la chimiothérapie, 9 patients (81,8%) sur les 11 ont atteint une réponse hématologique complète. Cet effet clinique était associé à une plus forte réduction des taux de transcrits bcr-abl après deux semaines de traitement (p = 0,02) chez les patients traités par l'imatinib par rapport aux patients traités par chimiothérapie. Tous les patients ont reçu l'imatinib et une chimiothérapie de consolidation (voir Tableau 4) après le traitement d'induction, et les taux de transcrits bcr-abl étaient identiques entre les deux bras après huit semaines de traitement. Comme on pouvait s'y attendre compte tenu du schéma de l'étude, aucune différence n'a été observée en termes de durée de rémission, de survie sans maladie ou de survie globale, même s'il faut noter que les patients en réponse moléculaire complète chez qui persistait une maladie résiduelle minime avaient un pronostic plus favorable tant en termes de durée de rémission (p = 0,01) que de survie sans maladie (p = 0,02).

Les résultats observés dans quatre études cliniques non contrôlées (AAU02, ADE04, AJP01 et AUS01), dans une population de 211 patients atteints de LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée, sont consistants avec les résultats décrits ci-dessus. L'imatinib en association avec la chimiothérapie d'induction (voir Tableau 4) a permis d'obtenir un taux de réponse complète hématologique de 93% (147 sur 158 patients évaluable) et un taux de réponse cytogénétique majeure de 90% (19 sur 21 patients évaluable). Le taux de réponse moléculaire complète était de 48% (49 sur 102 patients évaluable). La survie sans maladie et la survie globale ont constamment dépassé un an et elles étaient supérieures aux données historiques des groupes contrôles (survie sans maladie p<0,001 ; survie globale p<0,0001) dans les deux études (AJP01 et AUS01).

Tableau 4 Schéma des chimiothérapies utilisées en association avec l'imatinib**Étude ADE10**

Pré-phase	DEX 10 mg/m ² , orale, jours 1 à 5 ; CP 200 mg/m ² , IV, jours 3, 4, 5 ; MTX 12 mg, intrathécal, jour 1
Traitement d'induction (rémission)	DEX 10 mg/m ² , orale, jours 6 et 7, 13 à 16 ; VCR 1 mg IV, jours 7, 14 ; IDA 8 mg/m ² , IV (0,5 h), jours 7, 8, 14, 15 ; CP 500 mg/m ² , IV(1 h) jour 1 ; Ara-C 60 mg/m ² , IV, jours 22 à 25, 29 à 32
Traitement de consolidation I, III, V	MTX 500 mg/m ² , IV (24 h), jours 1,15; 6-MP 25 mg/m ² , orale, jours 1 à 20
Traitement de consolidation II, IV	Ara-C 75 mg/m ² , IV (1 h), jours 1 à 5 ; VM26 60 mg/m ² , IV (1 h), jours 1 à 5

Étude AAU02

Traitement d'induction (LAL Ph+ de novo)	Daunorubicine 30 mg/m ² , IV, jours 1 à 3, 15 et 16 ; VCR dose totale 2 mg, IV, jours 1, 8, 15, 22 ; CP 750 mg/m ² , IV, jours 1, 8 ; Prednisone 60 mg/m ² , orale, jours 7, 15 à 21 ; IDA 9 mg/m ² , orale, jours 1 à 28 ; MTX 15 mg, intrathécal, jours 1, 8, 15, 22 ; Ara-C 40 mg, intrathécal, jours 1, 8, 15, 22 ; Méthylprednisolone 40 mg, intrathécale, jours 1, 8, 15, 22
Consolidation (LAL Ph+ de novo)	Ara-C 1 g/m ² toutes les 12 h, IV (3 h), jours 1 à 4 ; Mitoxantrone 10 mg/m ² IV, jours 3 à 5 ; MTX 15 mg, intrathécal, jour 1 ; Méthylprednisolone 40 mg, intrathécale, jour 1

Étude ADE04

Pré-phase	DEX 10 mg/m ² , orale, jours 1 à 5 ; CP 200 mg/m ² , IV, jours 3 à 5 ; MTX 15 mg, intrathécal, jour 1
Traitement d'induction I	DEX 10 mg/m ² , orale, jours 1 à 5 ; VCR 2 mg, IV, jours 6, 13, 20 ; Daunorubicine 45 mg/m ² , IV, jours 6 à 7, 13-14
Traitement d'induction II	CP 1 g/m ² , IV (1 h), jours 26, 46 ; Ara-C 75 mg/m ² , IV (1 h), jours 28 à 31, 35 à 38, 42 à 45 ; 6-MP 60 mg/m ² , orale, jours 26 à 46
Traitement de consolidation	DEX 10 mg/m ² , orale, jours 1 à 5 ; Vindésine 3 mg/m ² , IV, jour 1 ; MTX 1,5 g/m ² , IV (24 h), jour 1 ; Étoposide 250 mg/m ² , IV (1 h) jours 4 à 5 ; Ara-C 2x 2 g/m ² , IV (3 h, toutes les 12 h), jour 5

Étude AJP01

Traitement d'induction	CP 1,2 g/m ² , IV (3 h), jour 1 ; Daunorubicine 60 mg/m ² , IV (1 h), jours 1 à 3 ; Vincristine 1,3 mg/m ² , IV, jours 1, 8, 15, 21 ; Prednisolone 60 mg/m ² /jour, orale
Traitement de consolidation	Régime de chimiothérapie en alternance : chimiothérapie à hautes doses de MTX 1 g/m ² , IV (24 h), jour 1, et Ara-C 2 g/m ² , IV (toutes les 12 h), jours 2 et 3, pour 4 cycles
Traitement d'entretien	VCR 1,3 g/m ² , IV, jour 1 ; Prednisolone 60 mg/m ² , orale, jours 1 à 5

Étude AUS01

Traitement d'induction et de consolidation	Protocole Hyper-CVAD : CP 300 mg/m ² , IV (3 h, toutes les 12 h), jours 1 à 3 ; Vincristine 2 mg, IV, jours 4 et 11 ; Doxorubicine 50 mg/m ² , IV (24 h), jour 4 ; DEX 40 mg/jour jours 1 à 4 et 11 à 14, en alternance avec MTX 1 g/m ² , IV (24 h), jour 1 ; Ara-C 1 g/m ² , IV (2 h, toutes les 12 h), jours 2 et 3 (pour un total de 8 cycles)
Traitement d'entretien	VCR 2 mg, IV, une fois par mois pendant 13 mois ; Prednisolone 200 mg, orale, 5 jours par mois pendant 13 mois

Tous les schémas thérapeutiques comprennent l'administration de corticoïdes en prophylaxie neuroméningée.

Ara-C : cytarabine ; CP : cyclophosphamide ; DEX : dexaméthasone ; MTX : méthotrexate ; 6-MP : 6-mercaptopurine ; VM26 : téniposide ; VCR : vincristine ; IDA : idarubicine ; IV : intraveineux

Population pédiatrique

Dans l'étude I2301, de phase III, non randomisée, en ouvert, multicentrique, en cohortes séquentielles, un total de 93 enfants, adolescents et jeunes adultes (âgés de 1 à 22 ans) atteints d'une LAL Ph+ ont été inclus et traités par imatinib (340 mg/m²/jour) en association avec une chimiothérapie d'intensification après une thérapie d'induction. L'imatinib a été administré par intermittence dans les cohortes 1 à 5, avec une augmentation de la durée et une administration plus précoce de cohorte en cohorte : la cohorte 1 a reçu la plus faible intensité et la cohorte 5 a reçu la plus forte intensité d'imatinib (la plus longue durée en jours avec une administration continue de la dose d'imatinib durant les premiers cycles de chimiothérapie). Comparativement aux groupes contrôles historiques (n=120) qui avaient reçu une chimiothérapie standard sans imatinib, l'exposition journalière continue et précoce à l'imatinib dans le cycle de traitement en association à la chimiothérapie chez les patients de la cohorte 5 (n=50) a augmenté la survie sans événement à 4 ans (69,6% vs. 31,6%, respectivement). La survie globale estimée à 4 ans était de 83,6% chez les patients de la cohorte 5 versus 44,8% chez ceux des groupes contrôles historiques. Vingt patients sur 50 (40%) de la cohorte 5 ont reçu une transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

Tableau 5 Schéma des chimiothérapies utilisées en association avec l'imatinib dans l'étude I2301

Bloc de consolidation 1 (3 semaines)	VP-16 (100 mg/m ² /jour, IV) : jours 1-5 Ifosfamide (1,8 g/m ² /jour, IV) : jours 1-5 MESNA (360 mg/m ² /dose en 3 heures, x 8 doses/jour, IV) : jours 1-5 G-CSF (5 µg/kg, SC) : jours 6-15 ou jusqu'à une numération absolue des neutrophiles > 1500 postnadir Méthotrexate IT (ajusté à l'âge) : jour 1 SEULEMENT Triple thérapie intrathécale (ajustée à l'âge) : jours 8 et 15
--------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Bloc de consolidation 2 (3 semaines)	Methotrexate (5 g/m ² sur 24 heures, IV) : jour 1 Leucovorin (75 mg/m ² à heure 36, IV; 15 mg/m ² IV ou PO toutes les 6 heures x 6 doses) iii: jour 2 et 3 Triple thérapie intrathécale (ajustée à l'âge) : jour 1 ARA-C (3 g/m ² /dose toutes les 12 heures x 4, IV) : jours 2 et 3 G-CSF (5 µg/kg, SC) : jours 4-13 ou jusqu'à une numération absolue des neutrophiles > 1500 postnadir
Bloc de réinduction 1 (3 semaines)	VCR (1,5 mg/m ² /jour, IV) : jours 1, 8, et 15 DAUN (45 mg/m ² /jour bolus, IV) : jours 1 et 2 CPM (250 mg/m ² /dose toutes les 12 heures x 4 doses, IV) : jours 3 et 4 PEG-ASP (2500 UI/m ² , IM) : jour 4
	G-CSF (5 µg/kg, SC) : jours 5-14 ou jusqu'à une numération absolue des neutrophiles > 1500 postnadir Triple thérapie intrathécale (ajustée à l'âge) : jours 1 et 15 DEX (6 mg/m ² /jour, PO) : jours 1-7 et 15-21
Bloc d'intensification 1 (9 semaines)	Methotrexate (5 g/m ² sur 24 heures, IV) : jours 1 et 15 Leucovorin (75 mg/m ² à heure 36, IV; 15 mg/m ² IV ou PO toutes les 6 heures x 6 doses) iii: jours 2, 3, 16, et 17 Triple thérapie intrathécale (ajustée à l'âge) : jours 1 et 22 VP-16 (100 mg/m ² /jour, IV) : jours 22-26 CPM (300 mg/m ² /jour, IV) : jours 22-26 MESNA (150 mg/m ² /jour, IV) : jours 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC) : jours 27-36 ou jusqu'à une numération absolue des neutrophiles > 1500 postnadir ARA-C (3 g/m ² , toutes les 12 heures, IV) : jours 43 et 44 L-ASP (6000 UI/m ² , IM) : jour 44
Bloc de réinduction 2 (3 semaines)	VCR (1,5 mg/m ² /jour, IV) : jours 1, 8 et 15 DAUN (45 mg/m ² /jour bolus, IV) : jours 1 et 2 CPM (250 mg/m ² /dose toutes les 12 heures x 4 doses, iv) : jours 3 et 4 PEG-ASP (2500 UI/m ² , IM) : jour 4 G-CSF (5 µg/kg, SC) : jours 5-14 ou jusqu'à une numération absolue des neutrophiles > 1500 postnadir Triple thérapie intrathécale (ajustée à l'âge) : jours 1 et 15 DEX (6 mg/m ² /jour, PO) : jours 1-7 et 15-21
Bloc d'intensification 2 (9 semaines)	Methotrexate (5 g/m ² sur 24 heures, IV) : jours 1 et 15 Leucovorin (75 mg/m ² à heure 36, IV; 15 mg/m ² IV ou PO toutes les 6 heures x 6 doses) iii: jours 2, 3, 16, et 17 Triple thérapie intrathécale (ajustée à l'âge) : jours 1 et 22 VP-16 (100 mg/m ² /jour, IV) : jours 22-26 CPM (300 mg/m ² /jour, IV) : jours 22-26 MESNA (150 mg/m ² /jour, IV) : jours 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC) : jours 27-36 ou jusqu'à une numération absolue des neutrophiles > 1500 postnadir ARA-C (3 g/m ² , toutes les 12 heures, IV) : jours 43 et 44 L-ASP (6000 UI/m ² , IM) : jour 44
Maintenance (cycles de 8 semaines) Cycles 1-4	MTX (5 g/m ² sur 24 heures, IV) : jour 1 Leucovorin (75 mg/m ² à heure 36, IV; 15 mg/m ² IV ou PO toutes les 6 heures x 6 doses) iii: jours 2 et 3 Triple thérapie intrathécale (ajustée à l'âge) : jours 1 et 29 VCR (1,5 mg/m ² , IV) : jours 1 et 29 DEX (6 mg/m ² /jour PO) : jours 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /jour, PO) : jours 8-28 Methotrexate (20 mg/m ² /semaine, PO) : jours 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m ² , IV) : jours 29-33 CPM (300 mg/m ² , IV) : jours 29-33 MESNA (IV) : jours 29-33

	G-CSF (5 µg/kg, SC) : jours 34-43
Maintenance (cycles de 8 semaines) Cycle 5	Irradiation crânienne (cycle 5 uniquement) 12 Gy en 8 fractions pour tous les patients étant SNC1 et SNC2 au diagnostic 18 Gy en 10 fractions pour les patients étant SNC3 au diagnostic VCR (1,5 mg/m ² /jour, IV) : jours 1, 29 DEX (6 mg/m ² /jour, PO) : jours 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /jour, PO) : jours 11-56 (suspendre la 6-MP durant les jours 6-10 de l'irradiation crânienne commençant le jour 1 du cycle 5. Commencer la 6-MP le 1 ^{er} jour après la fin de l'irradiation crânienne.) Methotrexate (20 mg/m ² /semaine, PO) : jours 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Maintenance (cycles de 8 semaines) Cycles 6-12	VCR (1,5 mg/m ² /jour, IV) : jours 1 et 29 DEX (6 mg/m ² /jour, PO) : jours 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /jour, PO) : jours 1-56 Methotrexate (20 mg/m ² /semaine, PO) : jours 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

G-CSF= granulocyte colony stimulating factor, VP-16 = étoposide, MTX = méthotrexate, IV = intraveineux, SC = sous-cutané, IT = intrathécal, PO = *per os*, IM = intramusculaire, ARA-C = cytarabine, CPM = cyclophosphamide, VCR = vincristine, DEX = dexaméthasone, DAUN = daunorubicine, 6-MP = 6-mercaptopurine, *E. coli* L-ASP = L-asparaginase, PEG-ASP = asparaginase pégylée, MESNA = 3-mercaptopéthane sulfonate sodium, iii = ou jusqu'à ce que le taux de méthotrexate soit < 0,1 µM, Gy = Gray.

L'étude AIT07 était une étude de phase II/III multicentrique, en ouvert, randomisée qui a inclus 128 patients (de 1 à moins de 18 ans) traités avec l'imatinib en association à la chimiothérapie. Les données de tolérance de cette étude semblent correspondre au profil de tolérance de l'imatinib chez les patients atteints de LAL Ph+.

LAL Ph+ en rechute ou réfractaire : Lorsque l'imatinib a été utilisé en monothérapie chez des patients atteints de LAL Ph+ en rechute ou réfractaire, il a été observé un taux de réponse hématologique de 30% (9% réponse complète) et un taux de réponse cytogénétique majeure de 23% parmi les 53 patients évaluable pour la réponse sur un effectif total de 411 patients. (À noter que sur ces 411 patients, 353 avaient été traités dans le cadre d'un programme d'accès élargi au cours duquel la réponse primaire n'était pas collectée). La durée médiane jusqu'à la progression de la maladie dans la population globale de 411 patients atteints de LAL Ph+ en rechute ou réfractaire était de 2,6 à 3,1 mois, avec une médiane de survie globale allant de 4,9 à 9 mois chez 401 patients évaluable. Les données étaient identiques lorsque l'analyse a été de nouveau réalisée en prenant en compte uniquement les patients âgés de 55 ans et plus.

Études cliniques dans les SMD/SMP

L'expérience avec l'imatinib dans cette indication est très limitée, elle est basée sur les taux de réponse hématologique et cytogénétique. Il n'y a pas d'étude contrôlée démontrant un bénéfice clinique tel que l'amélioration des symptômes liés à la maladie ou l'augmentation de la survie. Une étude ouverte multicentrique de phase II (étude B2225) a été menée avec l'imatinib chez des patients atteints de diverses maladies impliquant les tyrosine kinases Abl, Kit ou PDGFR et menaçant le pronostic vital. Cette étude a inclus 7 patients atteints de SMD/SMP traités par imatinib à 400 mg/jour. Trois patients ont présenté une réponse complète hématologique (RCH) et un patient a présenté une réponse partielle hématologique (RPH). À la date de l'analyse, trois des quatre patients qui avaient des réarrangements du gène du PDGFR ont présenté une réponse hématologique (2 réponses hématologiques complètes et 1 réponse hématologique partielle). L'âge des patients allait de 20 à 72 ans.

Un registre observationnel (étude L2401) a été mis en place pour collecter des données de sécurité et d'efficacité à long terme chez des patients souffrant de néoplasmes myéloprolifératifs avec réarrangement de PDGFR-β et ayant été traités par imatinib. Les 23 patients inclus dans ce registre ont reçu une dose journalière médiane d'imatinib de 264 mg (comprise entre 100 et 400 mg) pendant une durée médiane de 7,2 ans (comprise entre 0,1 et 12,7 ans). En raison du caractère observationnel de ce registre, les données d'évaluation hématologique, cytogénétique et moléculaire ne sont

disponibles respectivement que pour 22, 9 et 17 des 23 patients inclus. En présumant que les patients dont les données sont manquantes étaient non-répondeurs, une réponse hématologique complète a été observée chez 20/23 patients (87%), une réponse cytogénétique complète chez 9/23 patients (39,1%) et une réponse moléculaire complète chez 11/23 patients (47,8%). Lorsque le taux de réponse est calculé chez les patients avec au moins une évaluation validée, le taux de réponse complète hématologique, cytogénétique et moléculaire était respectivement de 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) et 11/17 (64,7%).

De plus, 24 patients supplémentaires atteints de SMD/SMP ont été rapportés dans 13 publications. 21 patients ont été traités par imatinib à 400 mg/j, alors que les 3 autres patients ont reçu des doses plus faibles. Chez les 11 patients pour lesquels un réarrangement du gène du récepteur PDGFR a été mis en évidence, 9 d'entre eux ont présenté une réponse hématologique complète et 1 patient une réponse hématologique partielle. L'âge allait de 2 à 79 ans. Dans une publication récente, la mise à jour du suivi sur 6 de ces 11 patients a montré que tous restaient en rémission cytogénétique (suivi de 32-38 mois). La même publication rapportait des données du suivi à long terme de 12 patients atteints de SMD/SMP associé à des réarrangements du gène du récepteur PDGFR (dont 5 patients de l'étude clinique B2225). Ces patients ont reçu l'imatinib sur une durée médiane de 47 mois (24 jours à 60 mois). Chez 6 de ces patients, le suivi à ce jour est supérieur à 4 ans. 11 patients ont atteint une réponse hématologique complète rapide ; 10 ont présenté une résolution complète des anomalies cytogénétiques et une diminution ou une disparition du transcript de fusion (mesuré par un test RT-PCR). Les réponses hématologiques et cytogénétiques ont été respectivement maintenues sur une durée médiane de 49 mois (19 à 60 mois) et 47 mois (16 à 59 mois). La survie globale est de 65 mois à partir du diagnostic (25 à 234 mois). L'administration d'imatinib chez des patients sans translocation génétique n'a pas généralement entraîné d'amélioration.

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'étude clinique contrôlée chez les patients pédiatriques atteints de SMD/SMP. Cinq (5) cas de patients atteints de SMD/SMP associés à des réarrangements du gène PDGFR ont été rapportés dans 4 publications. L'âge de ces patients allait de 3 mois à 4 ans et l'imatinib était administré à une posologie de 50 mg par jour ou comprise entre 92,5 et 340 mg/m² par jour. Tous les patients ont atteint une réponse hématologique complète, une réponse cytogénétique et/ou une réponse clinique.

Études cliniques dans les SHE/LCE

Une étude ouverte multicentrique de phase II (étude B2225) a été menée avec l'imatinib chez des patients atteints de diverses maladies impliquant les tyrosine kinases Abl, Kit ou PDGFR et menaçant le pronostic vital. Dans cette étude, 14 de ces patients atteints de SHE/LCE ont été traités par imatinib à la dose de 100 mg à 1 000 mg par jour. 162 patients supplémentaires atteints de SHE/LCE, rapportés dans 35 publications sous la forme d'observations individuelles, ont reçu l'imatinib à la dose allant de 75 mg à 800 mg par jour. Les anomalies cytogénétiques ont été évaluées chez 117 patients sur un total de 176 patients. La protéine de fusion FIP1L1-PDGFR α a été identifiée chez 61 des 117 patients. Quatre autres patients atteints de SHE rapportés dans 3 publications étaient FIP1L1-PDGFR α positifs. Les 65 patients avec la protéine de fusion FIP1L1-PDGFR α ont atteint une RHC maintenue pendant des mois (de plus d'un mois à 44 mois censurés à la date du rapport). Comme cela a été rapporté dans une publication récente, 21 des 65 patients ont aussi présenté une rémission moléculaire avec une durée médiane de suivi de 28 mois (13 à 67 mois). L'âge de ces patients allait de 25 à 72 ans. De plus, les investigateurs ont rapporté dans ces observations individuelles des améliorations de la symptomatologie et des dysfonctionnements d'autres organes. Les améliorations ont été observées sur les groupes d'organe cardiaque, nerveux, cutané/sous-cutané, respiratoire/thoracique/médiastinal, musculosquelettique/tissu conjonctif/vasculaire, gastro-intestinal.

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'étude clinique contrôlée chez les patients pédiatriques atteints de SHE/LCE. Trois (3) cas de patients atteints de SHE/LCE associés à des réarrangements du gène PDGFR ont été rapportés dans 3 publications. L'âge de ces patients allait de 2 à 16 ans et l'imatinib était administré à une posologie de 300 mg/m² par jour ou comprise entre 200 et 400 mg par jour. Tous les patients ont atteint une réponse hématologique complète, une réponse cytogénétique complète, et/ou une réponse

moléculaire complète.

Études cliniques sur les GIST non résecables et/ou métastatiques

Une étude de phase II, internationale, randomisée, ouverte et non contrôlée a été menée chez des patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes non résecables ou métastatiques. Dans cette étude, 147 patients ont été enrôlés et randomisés pour recevoir soit 400 mg, soit 600 mg par voie orale, une fois par jour, pendant une durée maximale de 36 mois. Ces patients étaient âgés de 18 à 83 ans et avaient reçu un diagnostic pathologique de GIST maligne Kit-positif non résecable et/ou métastatique. Le dosage immunohistochimique a été réalisé en routine avec des anticorps anti-Kit (A-4502, antisérum polyclonal de lapin, 1/100 ; DAKO Corporation, Carpinteria, CA) par la méthode utilisant le complexe avidine-biotine-peroxydase après marquage de l'antigène.

La preuve primaire d'efficacité était basée sur les taux de réponse objective. Les tumeurs devaient être mesurables dans au moins un site de la maladie, et la caractérisation de la réponse était basée sur les critères du Southwestern Oncology Group (SWOG). Les résultats sont présentés dans le Tableau 6.

Tableau 6 Meilleures réponses tumorales dans l'étude STIB2222 (GIST)

Meilleure réponse	Toutes les posologies (n=147)	
	400 mg (n=73)	600 mg (n=74)
Réponse complète	n (%)	
Réponse partielle	1 (0,7)	
Maladie stable	98 (66,7)	
Progression de la maladie	23 (15,6)	
Non évaluable	18 (12,2)	
Inconnu	5 (3,4)	
	2 (1,4)	

On n'observait pas de différence dans les taux de réponse entre les deux groupes de posologie. Un nombre significatif de patients dont la maladie était stable au moment de l'analyse intermédiaire ont obtenu une réponse partielle avec un traitement plus long (suivi médian de 31 mois). Le délai médian de réponse était de 13 semaines (IC 95 % : 12–23). Le délai médian avant l'échec du traitement chez les répondeurs était de 122 semaines (IC 95 % : 106–147), alors qu'il était de 84 semaines (IC 95 % : 71–109) dans la population globale de l'étude. La survie globale médiane n'a pas été atteinte. L'estimation de Kaplan-Meier pour la survie après 36 mois de suivi est de 68 %.

Dans deux études cliniques (étude B2222 et étude intergroupe S0033), la dose quotidienne d'imatinib a été portée à 800 mg chez les patients dont l'état avait progressé aux doses quotidiennes inférieures de 400 mg ou 600 mg. La dose quotidienne a été augmentée à 800 mg chez un total de 103 patients ; 6 patients ont obtenu une réponse partielle et 21 une stabilisation de leur maladie après l'augmentation de la dose, soit un bénéfice clinique global de 26 %. D'après les données de sécurité disponibles, l'augmentation de la dose à 800 mg par jour chez les patients qui progressent à des doses plus faibles de 400 mg ou 600 mg par jour ne semble pas affecter le profil de sécurité de l'imatinib.

Études cliniques dans le traitement adjuvant des GIST

Dans le cadre d'un traitement adjuvant, l'imatinib a fait l'objet d'une étude de phase III multicentrique, en double aveugle, à long terme et contrôlée par placebo (Z9001) sur 773 patients. Les patients étaient âgés de 18 à 91 ans. Les patients inclus présentaient un diagnostic histologique de GIST primaire exprimant la protéine Kit par immunochimie et une taille de tumeur ≥ 3 cm dans sa dimension maximale, avec une résection macroscopique complète de la GIST primaire dans les 14–70 jours précédant l'inclusion. Après la résection de la GIST primaire, les patients ont été randomisés dans un des deux groupes : imatinib à la posologie de 400 mg/jour ou placebo correspondant pendant un an.

Le critère d'évaluation primaire de l'étude était la survie sans rechute (SSR), définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de la rechute ou du décès, toutes causes confondues.

L'imatinib prolongeait significativement la SSR, 75 % des patients étant exempts de rechute à 38 mois dans le groupe imatinib contre 20 mois dans le groupe placebo (IC à 95 % : [30 non estimables] ; [14 non estimables], respectivement) ; (hazard ratio = 0,398 [0,259–0,610], $p < 0,0001$). À un an, la SSR globale était significativement meilleure pour l'imatinib (97,7 %) que pour le placebo (82,3 %) ($p < 0,0001$). Le risque de rechute était donc réduit d'environ 89 % par rapport au placebo (hazard ratio = 0,113 [0,049–0,264]).

Le risque de rechute chez les patients après résection de leur GIST primaire a été évalué rétrospectivement sur la base des facteurs pronostiques suivants : taille de la tumeur, index mitotique, localisation de la tumeur. Les données relatives à l'indice mitotique étaient disponibles pour 556 des 713 patients de la population en intention de traiter (ITT). Les résultats des analyses de sous-groupes selon les classifications de risque des National Institutes of Health (NIH) des États-Unis et de l'Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) sont présentés dans le Tableau 7. Aucun bénéfice n'a été observé dans les groupes à faible et très faible risque. Aucun bénéfice en termes de survie globale n'a été observé.

Tableau 7 Résumé des analyses de SSR de l'essai Z9001 selon les classifications de risque NIH et AFIP

Critères de risque	Niveau de risque	% de patients	Nbre d'événements / Nbre de patients	Hazard ratio global (IC 95 %)*	Taux de SSR (%)	
					12 mois	24 mois
			Imatinib vs placebo		Imatinib vs placebo	Imatinib vs placebo
NIH	Faible	29,5	0/86 vs. 2/90	N.E.	100 vs. 98,7	100 vs. 95,5
	Intermédiaire	25,7	4/75 vs. 6/78	0,59 (0,17–2,10)	100 vs. 94,8	97,8 vs. 89,5
	Élevé	44,8	21/140 vs. 51/127	0,29 (0,18–0,49)	94,8 vs. 64,0	80,7 vs. 46,6
AFIP	Très faible	20,7	0/52 vs. 2/63	N.E.	100 vs. 98,1	100 vs. 93,0
	Faible	25,0	2/70 vs. 0/69	N.E.	100 vs. 100	97,8 vs. 100
	Modéré	24,6	2/70 vs. 11/67	0,16 (0,03–0,70)	97,9 vs. 90,8	97,9 vs. 73,3
	Élevé	29,7	16/84 vs. 39/81	0,27 (0,15–0,48)	98,7 vs. 56,1	79,9 vs. 41,5

* Période de suivi complète ; N.E. = non estimable

Une deuxième étude multicentrique ouverte de phase III (SSG XVIII/AIO) a comparé un traitement de 12 mois par 400 mg/jour d'imatinib à un traitement de 36 mois chez des patients ayant subi une résection chirurgicale de GIST et répondant à un des critères suivants : diamètre de la tumeur > 5 cm et nombre de mitoses > 5/50 champs haute puissance (HPF) ; ou diamètre de la tumeur > 10 cm et tout nombre de mitoses, ou tumeur de toute taille avec nombre de mitoses > 10/50 HPF ou tumeurs rompues dans la cavité péritonéale. Au total, 397 patients ont accepté de participer à l'étude et ont été randomisés (199 patients dans le groupe de 12 mois et 198 patients dans le groupe de 36 mois) ; l'âge médian était de 61 ans (22 à 84 ans). La durée médiane du suivi était de 54 mois (de la date de randomisation à la date de clôture du recueil des données), avec un total de 83 mois entre le premier patient randomisé et la date de clôture du recueil des données.

Le critère d'évaluation primaire de l'étude était la survie sans rechute (SSR), définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de la rechute ou du décès, toutes causes confondues.

Trente-six (36) mois de traitement par imatinib ont prolongé de manière significative la SSR par rapport à 12 mois de traitement par imatinib (avec un hazard ratio (HR) global = 0,46 [0,32, 0,65], $p < 0,0001$) (Tableau 8, Figure 1).

En outre, trente-six (36) mois de traitement par imatinib ont prolongé significativement la survie globale (OS) par rapport à 12 mois de traitement par imatinib (HR = 0,45 [0,22, 0,89], $p = 0,0187$) (Tableau 8, Figure 2).

Une durée plus longue du traitement (> 36 mois) peut retarder l'apparition de nouvelles rechutes ;

cependant, l'impact de ce résultat sur la survie globale reste inconnu.

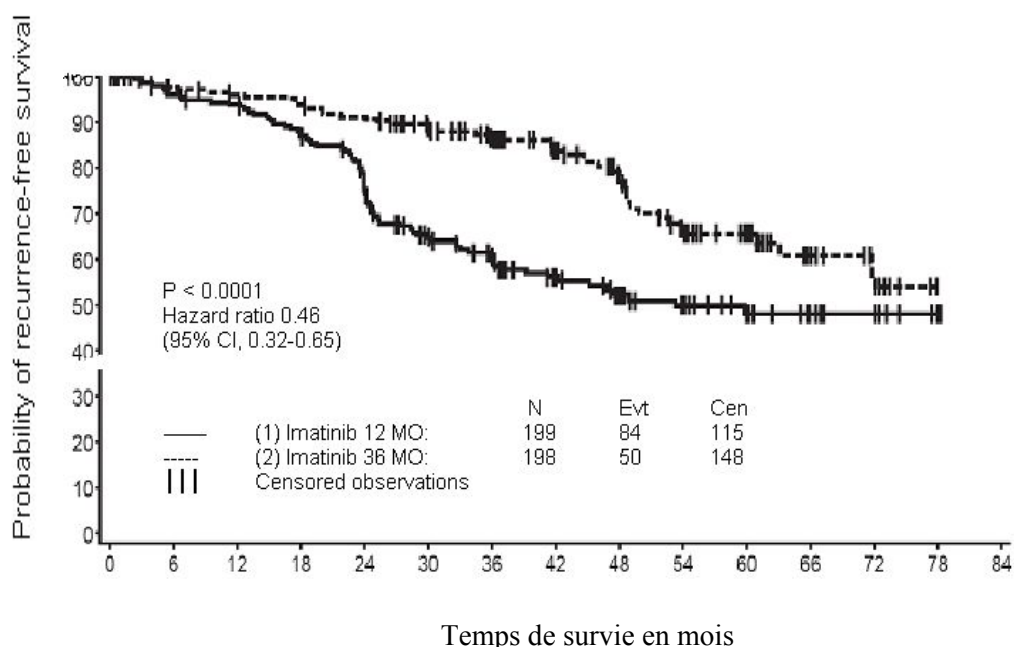
Le nombre total de décès était de 25 pour le groupe de traitement de 12 mois et de 12 pour le groupe de traitement de 36 mois.

Le traitement par imatinib pendant 36 mois était supérieur au traitement pendant 12 mois dans l'analyse ITT, c'est-à-dire incluant l'ensemble de la population de l'étude. Dans une analyse de sous-groupe planifiée par type de mutation, le HR de la SSR avec 36 mois de traitement pour les patients présentant des mutations de l'exon 11 était de 0,35 [IC 95 % : 0,22–0,56]. Aucune conclusion ne peut être tirée pour d'autres sous-groupes de mutation moins fréquents en raison du faible nombre d'événements observés.

Tableau 8 Traitement par imatinib de 12 mois et de 36 mois (Essai SSGXVIII/AIO)

	Groupe de traitement de 12 mois	Groupe de traitement de 36 mois
SSR	% (IC)	% (IC)
12 mois	93,7 (89,2–96,4)	95,9 (91,9–97,9)
24 mois	75,4 (68,6–81,0)	90,7 (85,6–94,0)
36 mois	60,1 (52,5–66,9)	86,6 (80,8–90,8)
48 mois	52,3 (44,0–59,8)	78,3 (70,8–84,1)
60 mois	47,9 (39,0–56,3)	65,6 (56,1–73,4)
Survie		
36 mois	94,0 (89,5–96,7)	96,3 (92,4–98,2)
48 mois	87,9 (81,1–92,3)	95,6 (91,2–97,8)
60 mois	81,7 (73,0–87,8)	92,0 (85,3–95,7)

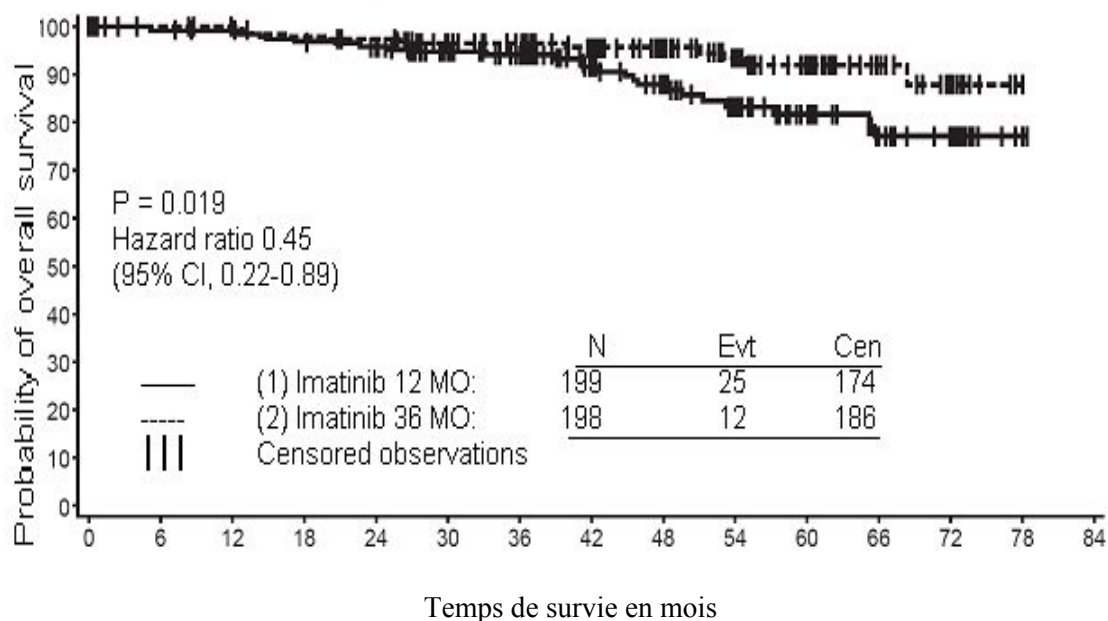
Figure 1 Estimations de Kaplan-Meier pour le critère primaire de survie sans rechute (population ITT)



Patients à risque :événements

(1) 199:0 182:8 177:12 163:25 137:46 105:65 88:72 61:77 49:81 36:83 27:84 14:84 10:84 2:84 0:84
 (2) 198:0 189:5 184:8 181:11 173:18 152:22 133:25 102:29 82:35 54:46 39:47 21:49 8:50 0:50

Figure 2 Estimations de Kaplan-Meier pour la survie globale (population ITT)



Patients à risque :événements

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

Population pédiatrique

On ne dispose pas d'essais contrôlés chez des patients pédiatriques atteints de GIST c-Kit positive. Dix-sept (17) patients atteints de GIST (avec ou sans mutations de Kit et PDGFR) ont été rapportés dans 7 publications. Ces patients étaient âgés de 8 à 18 ans, et l'imatinib était administré dans un cadre adjuvant et métastatique à des doses quotidiennes de 300 à 800 mg. La majorité des patients pédiatriques traités pour des GIST ne disposaient pas de données confirmant des mutations de c-Kit ou de PDGFR, ce qui peut avoir conduit à des résultats cliniques mixtes.

Études cliniques dans le DFSP

Une étude ouverte multicentrique de phase II (étude B2225) a été menée incluant 12 patients atteints de DFSP traité par imatinib à 800 mg/jour. L'âge des patients atteints de DFSP allait de 23 à 75 ans ; leur maladie était métastatique ou en rechute locale après une chirurgie d'exérèse initiale et n'était pas considérée comme relevant d'une chirurgie d'exérèse supplémentaire au moment de l'entrée dans l'étude. Le critère primaire d'efficacité reposait sur les taux de réponse objective. Parmi les 12 patients inclus, 9 ont répondu, 1 réponse complète et 8 réponses partielles. Trois des réponders partiels ont été rendus indemnes de maladie par chirurgie. La durée médiane de traitement dans l'étude B2225 était de 6,2 mois, avec une durée maximale de 24,3 mois. 6 autres patients atteints de DFSP et traités par imatinib ont été rapportés sous la forme de 5 observations individuelles, leur âge allait de 18 mois à 49 ans. Les patients adultes rapportés dans la littérature ont été traités par imatinib soit à la posologie de 400 mg/jour (4 cas) soit par 800 mg/jour (1 cas). Cinq (5) patients ont répondu, 3 complètement et 2 partiellement. La durée médiane de traitement dans la littérature allait de 4 semaines à plus de 20 mois. La translocation t(17 :22)[(q22 :q13)], ou la protéine issue de ce gène hybride était présente chez pratiquement tous les réponders au traitement par imatinib.

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'étude clinique chez les patients pédiatriques atteints de DFSP. Cinq (5) cas de patients atteints de DFSP associés à des réarrangements du gène PDGFR ont été rapportés dans 3 publications. L'âge de ces patients allait du nouveau-né à 14 ans et l'imatinib était administré à une posologie de 50 mg par jour ou comprise entre 400 et 520 mg/m² par jour. Tous les patients ont atteint une réponse partielle et/ou complète.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Paramètres pharmacocinétiques de l'imatinib

La pharmacocinétique de l'imatinib a été évaluée à des doses comprises entre 25 et 1 000 mg. Les profils pharmacocinétiques plasmatiques ont été analysés à J1, puis à J7 ou J28, au moment où les concentrations plasmatiques ont atteint un état d'équilibre.

Absorption

La biodisponibilité absolue moyenne est de 98% pour la formulation gélule. Il existe une forte variabilité inter-patients de l'ASC de l'imatinib plasmatique après une prise orale. Lorsqu'il est pris au cours d'un repas riche en lipides, le taux d'absorption de l'imatinib est peu réduit (diminution de 11% de la C_{max} et prolongation de 1,5 h de T_{max}), avec une légère diminution de l'ASC (7,4%) comparée à une prise à jeun. L'effet d'une chirurgie gastro-intestinale antérieure sur l'absorption du produit n'a pas été étudié.

Distribution

À des concentrations d'imatinib cliniquement significatives, la fraction liée aux protéines plasmatiques est approximativement de 95%, sur la base des études *in vitro* ; il s'agit principalement d'une liaison à l'albumine et aux alpha-glycoprotéines acides, et dans une faible mesure aux lipoprotéines.

Biotransformation

Chez l'homme, le principal métabolite circulant est le dérivé pipérazine N-déméthylé qui présente *in vitro* une activité similaire à l'imatinib. L'ASC plasmatique de ce métabolite n'atteint que 16% de l'ASC de l'imatinib. L'affinité pour les protéines plasmatiques du métabolite N-déméthylé est similaire à celle de la molécule mère.

L'imatinib et le métabolite N-déméthylé représentent au total environ 65% du taux circulant de radioactivité ($ASC_{(0-48h)}$). Le taux circulant de radioactivité restant correspond à un nombre de métabolites mineurs.

Les tests *in vitro* montrent que le CYP3A4 est le principal enzyme du cytochrome P450 humain catalysant la biotransformation de l'imatinib. Parmi un éventail de médicaments potentiellement co-administrés (paracétamol, aciclovir, allopurinol, amphotéricine, cytarabine, érythromycine, fluconazole, hydroxyurée, norfloxacine, pénicilline V) seuls l'érythromycine (IC_{50} 50 μ M) et le fluconazole (IC_{50} 118 μ M) ont montré une inhibition du métabolisme de l'imatinib pouvant être cliniquement significative.

In vitro, l'imatinib est un inhibiteur compétitif des substrats marqués du CYP2C9, des CYP2D6 et des CYP3A4/5 avec des valeurs de K_i de 27, 7,5 et 7,9 μ mol/l respectivement obtenues sur les microsomes hépatiques humains. Les concentrations plasmatiques maximales de l'imatinib sont de 2–4 μ mol/l. Par conséquent, une inhibition du métabolisme de produits co-administrés mettant en jeu les CYP2D6 et CYP3A4/5 est possible. L'imatinib n'interfère pas avec la biotransformation du 5-fluorouracile mais inhibe le métabolisme du paclitaxel par inhibition compétitive du CYP2C8 (K_i = 34,7). Cette valeur de K_i est de loin supérieure aux taux plasmatiques d'imatinib prévisibles chez les patients. Par conséquent, aucune interaction n'est attendue en cas de co-administration de l'imatinib avec le 5-fluorouracile ou le paclitaxel.

Élimination

Après administration d'une dose orale d'imatinib marqué au ^{14}C , environ 81% de la dose est éliminée au bout de 7 jours (68% dans les fèces et 13% dans les urines). La forme inchangée représente 25% de la dose (5% dans les urines, 20% dans les fèces), le reste étant composé de métabolites.

Linéarité/non-linéarité

Après administration par voie orale chez le volontaire sain, la demi-vie, d'environ 18 h, est compatible avec une prise quotidienne unique. L'augmentation de l'ASC moyenne de l'imatinib est linéaire et proportionnelle à la dose administrée à des doses orales allant de 25 à 1 000 mg. Lors d'administrations répétées en prise quotidienne unique, la cinétique de l'imatinib n'est pas modifiée,

mais son accumulation, à l'état d'équilibre, est augmentée d'un facteur de 1,5 à 2,5.

Pharmacocinétique chez les patients atteints de GIST

Chez les patients atteints de GIST, l'exposition à l'état d'équilibre était 1,5 fois plus élevée que celle observée chez les patients atteints de LMC pour la même posologie (400 mg par jour). Une analyse préliminaire de la pharmacocinétique de la population chez les patients atteints de GIST a révélé que trois variables (albumine, GB et bilirubine) avaient une relation statistiquement significative avec la pharmacocinétique de l'imatinib. La diminution du taux d'albumine entraînait une diminution de la clairance (Cl/F), et des numérations plus élevées de GB ont entraîné une diminution de la Cl/F. Cependant, ces associations ne sont pas suffisamment prononcées pour justifier un ajustement posologique. Dans cette population de patients, la présence de métastases hépatiques pourrait potentiellement entraîner une insuffisance hépatique et une réduction de la métabolisation.

Pharmacocinétiques de population

Une analyse de pharmacocinétique de population de patients atteints de LMC a montré une légère influence de l'âge sur le volume de distribution (augmentation de 12% chez les patients > 65 ans), mais cette variation ne semble pas cliniquement significative. Bien que l'effet du poids corporel sur la clairance de l'imatinib laisse attendre une clairance moyenne de 8,5 l/h pour un patient pesant 50 kg, contre 11,8 l/h pour un patient pesant 100 kg, une adaptation de la posologie en fonction du poids n'est pas requise. Le sexe n'a aucune influence sur les paramètres cinétiques de l'imatinib.

Population pédiatrique

Comme chez l'adulte, l'imatinib a été rapidement absorbé après administration orale chez le patient pédiatrique dans des études de phase I et de phase II. Chez l'enfant, l'administration de doses de 260 et 340 mg/m²/jour a permis d'obtenir des concentrations plasmatiques équivalentes aux doses de respectivement 400 mg et 600 mg chez l'adulte. La comparaison de l'ASC₍₀₋₂₄₎ à J 8 et J 1 pour une dose de 340 mg/m²/jour a révélé une accumulation de 1,7 fois après des prises uniques quotidiennes itératives.

Des analyses poolées de données de pharmacocinétique de population chez les enfants atteints d'affections hématologiques (LMC, LAL Ph+, ou autres affections hématologiques traitées par l'imatinib) ont montré que la clairance de l'imatinib augmente parallèlement à celle de la surface corporelle (SC). Après correction de l'effet de la SC, d'autres caractéristiques démographiques telles que l'âge, le poids corporel, et l'indice de masse corporelle n'avaient pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition à l'imatinib. L'analyse a confirmé que l'exposition à l'imatinib chez les enfants recevant 260 mg/m² une fois par jour (sans dépasser 400 mg une fois par jour) ou 340 mg/m² une fois par jour (sans dépasser 600 mg une fois par jour) était comparable à celle des adultes qui ont reçu 400 mg ou 600 mg d'imatinib une fois par jour.

Insuffisance rénale

L'imatinib et ses métabolites ne sont pas excrétés de façon significative par le rein. Les patients ayant une altération de la fonction rénale légère à modérée présentent une exposition plasmatique supérieure à celle des patients présentant une fonction rénale normale. L'augmentation est approximativement 1,5 à 2 fois plus, correspondant à une augmentation de 1,5 fois le taux plasmatique d'AGP à laquelle l'imatinib est fortement lié. La clairance de l'imatinib libre chez les patients ayant une altération de la fonction rénale est probablement similaire à celle des patients avec une fonction rénale normale, puisque l'excrétion rénale représente une voie d'élimination mineure de l'imatinib (voir rubrique 4.2 et 4.4).

Insuffisance hépatique

Bien que l'analyse des résultats pharmacocinétiques ait montré une variabilité interindividuelle considérable, l'exposition moyenne à l'imatinib n'était pas augmentée chez des patients qui présentaient une altération de la fonction hépatique à des degrés variables par comparaison aux patients ayant une fonction hépatique normale (voir les rubriques 4.2, 4.4 et 4.8).

5.3 Données de sécurité préclinique

Le profil de tolérance préclinique de l'imatinib a été évalué chez le rat, le chien, le singe et le lapin.

Des études de toxicité à doses multiples ont mis en évidence des modifications hématologiques légères à modérées chez le rat, le chien et le singe, avec des modifications de la moelle osseuse chez le rat et le chien.

Le foie est un organe cible chez le rat et le chien. Des augmentations faibles à modérées des transaminases et de légères diminutions des taux de cholestérol, triglycérides, protéines totales et albumine ont été observées chez les deux espèces. Aucune modification histopathologique n'a été mise en évidence sur le foie de rat. Une toxicité hépatique sévère a été observée chez des chiens traités pendant deux semaines, avec une élévation des enzymes hépatiques, une nécrose hépato-cellulaire, une nécrose des canaux biliaires et une hyperplasie des canaux biliaires.

Une toxicité rénale a été observée chez des singes traités pendant deux semaines, avec une minéralisation et une dilatation focales des tubules rénaux et une néphrose tubulaire. Une augmentation de la créatinine et de l'azotémie a été observée chez plusieurs de ces animaux. Chez les rats une hyperplasie de l'épithélium de transition dans la papille rénale et dans la vessie a été observée à des doses > 6 mg/kg dans l'étude de 13 semaines, sans modifications des paramètres urinaires et sanguins. Une augmentation du nombre d'infections opportunistes a été observée avec le traitement chronique par l'imatinib.

Dans une étude de 39 semaines chez le singe, la dose dépourvue d'effet indésirable observable n'a pu être définie avec la plus faible dose de 15 mg/kg, correspondant approximativement à un tiers de la dose maximale de 800 mg chez l'homme basée sur la surface corporelle. Le traitement a entraîné une aggravation des infections paludéennes normalement réprimées chez ces animaux.

L'imatinib n'a pas été considéré comme génotoxique dans un test sur cellules bactériennes *in vitro* (test d'AMES), dans un test sur cellules de mammifères *in vitro* (lymphome de souris) et dans un test sur micronoyaux de rat *in vivo*. Toutefois, des effets génotoxiques positifs ont été obtenus avec l'imatinib dans un test de clastogénèse (aberration chromosomique) sur cellules de mammifères *in vitro* (cellules ovariennes de hamster chinois) avec activation métabolique. Deux intermédiaires de synthèse, présents dans le produit final, sont positifs au test de mutagenèse d'AMES. L'un de ces intermédiaires était aussi positif dans le test sur le lymphome de souris.

Dans une étude de fertilité, chez le rat mâle traité pendant 70 j avant accouplement, le poids des testicules et de l'épididyme et le pourcentage de mobilité des spermatozoïdes ont diminué à la dose de 60 mg/kg, approximativement équivalente à la dose clinique maximale de 800 mg/j, basée sur la surface corporelle. Cela n'a pas été observé à des doses \leq 20 mg/kg. Une réduction légère à modérée de la spermatogénèse a aussi été observée chez le chien à des doses orales > 30 mg/kg. Chez des rats femelles traités pendant 14 jours avant accouplement et pendant 6 jours de gestation, aucun effet n'a été observé sur l'accouplement ou sur le nombre de femelles gestantes. Par contre, à la dose de 60 mg/kg, les rats femelles ont présenté une perte fœtale post-implantation significative et un nombre de fœtus vivants réduit significativement. Ceci n'a pas été observé à des doses \leq 20 mg/kg.

Après administration orale au cours d'une étude sur le développement prénatal et post-natal chez le rat un écoulement vaginal rouge a été observé dans le groupe sous 45 mg/kg/jour au 14–15^{ème} jour de gestation. À la même dose, le nombre de ratons mort-nés ou décédant au cours des 4 premiers jours du post-partum était plus élevé. Dans la descendance F₁, à la même dose, les poids moyens étaient réduits de la naissance jusqu'au sacrifice final et le nombre de portées atteignant le critère de séparation préputiale était légèrement plus faible. La fertilité de la descendance F₁ n'était pas modifiée alors qu'un nombre accru de résorptions fœtales et une diminution du nombre de fœtus viables étaient observés à 45 mg/kg/jour. La dose sans effet observable (DSEO) pour les mères et la génération F₁ était de 15 mg/kg/jour (soit un quart de la dose maximale humaine de 800 mg).

L'imatinib est tératogène chez les rats lorsqu'il est administré au cours de l'organogénèse, à des doses \geq

100 mg/kg, approximativement équivalente à la dose clinique maximale de 800 mg/j, basée sur la surface corporelle. Les effets tératogènes observés sont : une exencéphalie, une encéphalocèle, une réduction/absence de l'os frontal et une absence des os pariétaux. Ces effets n'ont pas été observés à des doses ≤ 30 mg/kg.

Au cours d'une étude de toxicité sur le développement du rat juvénile (jours 10 à 70 post-partum), aucun nouvel organe cible n'a été identifié par rapport aux organes cibles connus chez le rat adulte. Dans l'étude de toxicité réalisée chez les rats juvéniles, des effets sur la croissance, un retard de l'ouverture vaginale et de la séparation préputiale ont été observés à la plus haute dose recommandée de 340 mg/m² correspondant à environ 0,3 à 2 fois l'exposition pédiatrique moyenne. De plus, des décès ont été observés chez les animaux juvéniles (autour de la phase de sevrage) à la dose la plus haute recommandée de 340 mg/m² correspondant à environ 2 fois l'exposition pédiatrique moyenne.

Dans une étude de carcinogénicité d'une durée de deux ans menée chez le rat avec imatinib administré à la dose de 15, 30 et 60 mg/kg/j, une réduction statistiquement significative de la longévité a été observée chez les mâles à la dose de 60 mg/kg/j et chez les femelles à une dose ≥ 30 mg/kg/j. L'examen histo-pathologique des animaux a mis en évidence comme cause principale de décès ou de sacrifice des cardiomyopathies (pour les deux sexes), des néphropathies chroniques en progression (chez les femelles) et des papillomes des glandes préputiales. Les organes cibles des modifications néoplasiques étaient les reins, la vessie, l'urètre, les glandes préputiales et clitoridiennes, l'intestin grêle, les glandes parathyroïdes, les glandes surrénales, et l'estomac (hors tissu glandulaire).

Des papillomes/carcinomes des glandes préputiales et clitoridiennes ont été observés à partir des doses de 30 mg/kg/j représentant approximativement 0,5 ou 0,3 fois l'exposition journalière (basée sur l'ASC) chez l'homme traité par 400 mg/j ou 800 mg/j respectivement et 0,4 fois l'exposition journalière (basée sur l'ASC) chez l'enfant traité par 340 mg/m²/jour. La dose sans effet observable (DSEO) était de 15 mg/kg/j. Les adénomes/carcinomes rénaux et les papillomes de la vessie et de l'urètre, les adénocarcinomes de l'intestin grêle, les adénomes des parathyroïdes, les tumeurs médullaires bénignes et malignes des glandes surrénales et les carcinomes/papillomes de l'estomac (hors tissu glandulaire) ont été observés à la dose de 60 mg/kg/j, représentant approximativement 1,7 ou 1 fois l'exposition journalière (basée sur l'ASC) chez l'homme traité par 400 mg/j ou 800 mg/j respectivement et 1,2 fois l'exposition journalière (basée sur l'ASC) chez l'enfant traité par 340 mg/m²/jour. La dose sans effet observable (DSEO) était de 30 mg/kg/j.

Le mécanisme et la pertinence chez l'homme des résultats de l'étude de carcinogénicité menée chez le rat ne sont pas encore clarifiés.

Des lésions non néoplasiques qui n'avaient pas été identifiées au cours d'études précliniques antérieures ont été observées sur le système cardiovasculaire, le pancréas, les glandes endocrines et les dents. Les modifications les plus importantes comprenaient l'hypertrophie et la dilatation cardiaque responsables de signes d'insuffisance cardiaque.

Évaluation du risque environnemental (ERE)

La substance active imatinib présente un risque environnemental pour les organismes vivants dans les sédiments.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Cellulose microcristalline

Silice colloïdale anhydre

Crospovidone

Talc

Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule (corps et capuchon)

Dioxyde de titane (E 171)

Oxyde de fer rouge (E 172)

Oxyde de fer jaune (E 172)

Gélatine

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les gélules se présentent sous plaquettes en PVC/PVDC/aluminium

10 gélules par plaquette.

Boîtes de 60 ou de 120 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Lettonie

Tél. : +371 67083205

Fax : +371 67083505

E-mail : grindeks@grindeks.lv

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE585582

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 04/06/2021

Date de dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour : 04/2026

Date d'approbation : 04/2026