

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Imatinib Sandoz 100 mg comprimés pelliculés

Imatinib Sandoz 400 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Imatinib Sandoz 100 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg d'imatinib (sous forme de mésilate).

Imatinib Sandoz 400 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg d'imatinib (sous forme de mésilate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Imatinib Sandoz 100 mg comprimés pelliculés

Jaune très foncé à orange brunâtre, rond, biconvexe, à bords biseautés, qui porte la mention « NVR » gravée sur une face et la mention « SA » ainsi qu'une barre de cassure entre les lettres sur l'autre face. Diamètre d'environ 9,2 mm.

Imatinib Sandoz 400 mg comprimés pelliculés

Jaune très foncé à orange brunâtre, ovaloïde, biconvexe, à bords biseautés, qui porte la mention « 400 » sur l'une de ses faces et une barre de cassure sur l'autre avec la mention SL de chaque côté de la barre de cassure.

Environ 19,2 mm de long et 7,7 mm de large.

Le comprimé pelliculé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Imatinib Sandoz est indiqué dans le traitement :

- des patients adultes et pédiatriques atteints d'une leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie (bcr-abl) positive (Ph+) nouvellement diagnostiquée, chez lesquels une greffe de moelle osseuse n'est pas envisagée comme traitement de première intention ;
- des patients adultes et pédiatriques atteints d'une LMC Ph+ en phase chronique, après un échec de traitement par l'interféron alpha, ou bien en phase accélérée ou en crise blastique ;
- des patients adultes et pédiatriques atteints d'une leucémie aiguë lymphoblastique chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée, en association avec une chimiothérapie ;
- des patients adultes atteints d'une LAL Ph+ en rechute ou réfractaire, en monothérapie ;
- des patients adultes atteints de syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/SMP), associés à des réarrangements du gène du récepteur au facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR) ;

- des patients adultes atteints d'un syndrome hyperéosinophilique (SHE) à un stade avancé et/ou d'une leucémie éosinophilique chronique (LEC), 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 Sandoz est indiqué dans

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

Chez les adultes et les patients pédiatriques, l'efficacité de l'imatinib est basée sur les taux de réponses hématologiques et cytogénétiques globales et sur la survie sans progression dans la LMC ; sur les taux de réponses hématologiques et cytogénétiques dans la LAL Ph+ et les SMD/SMP ; sur les taux de réponses hématologiques dans le SHE/la LEC ; et sur les taux de réponses objectives chez les patients adultes dans les GIST résecables et/ou métastatiques et les DFSP et la survie sans rechute dans le traitement adjuvant des GIST. L'expérience avec l'imatinib chez les patients atteints d'un SMD/SMP associé à des réarrangements du gène du PDGFR est très limitée (voir rubrique 5.1). Sauf pour la LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, aucune étude clinique contrôlée démontrant un bénéfice clinique ou une prolongation de la durée de vie n'a été réalisée pour ces maladies.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans le traitement des patients atteints d'hématopathies malignes et de sarcomes malins, le cas échéant.

Imatinib Sandoz 100 mg comprimés pelliculés

Pour les doses de 400 mg et plus (voir les recommandations posologiques ci-après), un comprimé sécable de 400 mg est disponible.

Imatinib Sandoz 400 mg comprimés pelliculés

Pour les doses autres que 400, 600 et 800 mg (voir les recommandations posologiques ci-après), un comprimé sécable de 100 mg est disponible.

La dose prescrite doit être administrée par voie orale au cours d'un repas, avec un grand verre d'eau, pour minimiser le risque d'irritations gastro-intestinales. Les doses de 400 ou 600 mg doivent être administrées en une prise par jour, tandis que la dose journalière de 800 mg doit être administrée en deux prises de 400 mg par jour (le matin et le soir).

Chez les patients qui ne sont pas en mesure d'avaler les comprimés pelliculés, les comprimés peuvent être dispersés dans un verre d'eau plate ou de jus de pomme. Le nombre de comprimés requis doit être placé dans un volume de boisson approprié (environ 50 ml pour un comprimé de 100 mg et 200 ml pour un comprimé de 400 mg) et mélangé à l'aide d'une cuillère. La suspension devra être immédiatement administrée après la désintégration complète du ou des comprimés.

Posologie en cas de LMC chez l'adulte

La posologie recommandée d'imatinib est de 400 mg par jour pour les patients adultes atteints d'une LMC en phase chronique. La phase chronique de la LMC est caractérisée par la présence de l'ensemble des critères suivants : blastes < 15 % dans le sang et la moelle osseuse, basophiles dans le

sang périphérique < 20 %, plaquettes > 100 x 10⁹/l.

La posologie recommandée d'imatinib est de 600 mg par jour pour les patients adultes en phase accélérée. La phase accélérée est caractérisée par la présence de l'un des critères suivants : blastes \geq 15%, mais < 30 % dans le sang et la moelle osseuse, blastes + promyélocytes \geq 30 % dans le sang ou la moelle osseuse (à condition que le taux de blastes soit inférieur à 30 %), basophiles dans le sang périphérique \geq 20 %, plaquettes < 100 x 10⁹/l, indépendamment du traitement.

La posologie recommandée d'imatinib est de 600 mg par jour pour les patients adultes en crise blastique. La crise blastique est définie par la présence de 30% ou plus de blastes dans le sang ou la moelle osseuse, ou bien d'une maladie extramédullaire autre qu'une hépatosplénomégalie.

Durée du traitement : dans le cadre des études cliniques, le traitement par imatinib a été poursuivi jusqu'à la 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 de 400 mg à 600 mg ou 800 mg chez les patients atteints d'une maladie en phase chronique, ou de 600 mg à 800 mg maximum (en deux prises de 400 mg par jour) peut être envisagée chez les patients en phase accélérée ou en crise blastique dans les circonstances suivantes : une progression de la maladie (à tout moment) ; une absence de réponse hématologique satisfaisante après un minimum de 3 mois de traitement ; une absence de réponse cytogénétique après 12 mois de traitement ; ou une perte de la réponse hématologique et/ou cytogénétique obtenue par le passé. Les patients devront être étroitement surveillés après l'augmentation progressive de la dose, compte tenu de l'incidence accrue des effets indésirables à de plus fortes doses.

Posologie en cas de LMC chez l'enfant

La posologie chez l'enfant doit être déterminée sur la base de la surface corporelle (mg/m²). La dose journalière de 340 mg/m² est recommandée chez les enfants présentant une LMC en phase chronique et une LMC à un stade avancé (il convient de ne pas dépasser une dose totale de 800 mg). Le traitement peut être administré en une prise quotidienne ou bien la dose journalière peut être répartie en deux prises – une le matin et une le soir. Ces recommandations posologiques reposent actuellement sur un faible nombre de patients pédiatriques (voir rubriques 5.1 et 5.2). Aucune expérience du traitement n'a été faite chez les enfants âgés de moins de 2 ans.

En l'absence d'effets indésirables sévères et de neutropénie ou de thrombopénie sévères non imputables à la leucémie, une augmentation de la dose de 340 mg/m² par jour à 570 mg/m² par jour (il convient de ne pas dépasser une dose totale de 800 mg) peut être envisagée chez les enfants dans les circonstances suivantes : une progression de la maladie (à tout moment) ; une absence de réponse hématologique satisfaisante après un minimum de 3 mois de traitement ; une absence de réponse cytogénétique après 12 mois de traitement ; ou une perte de la réponse hématologique et/ou cytogénétique obtenue par le passé. Les patients devront être étroitement surveillés après l'augmentation progressive de la dose, compte tenu de l'incidence accrue des effets indésirables à de plus fortes doses.

Posologie en cas de LAL Ph+ chez l'adulte

La posologie recommandée d'imatinib est de 600 mg par jour pour les patients adultes présentant une LAL Ph+. Le traitement doit être supervisé par des hématologues experts dans la prise en charge de cette maladie pour toutes les phases de soins.

Schéma thérapeutique : sur la base des données existantes, l'imatinib s'est révélé efficace et sûr en cas d'administration de 600 mg par jour, en association avec une chimiothérapie pendant la phase d'induction et pendant les phases de consolidation et d'entretien (voir rubrique 5.1), chez les patients

adultes atteints d'une LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée. La durée de traitement par imatinib peut varier en fonction du schéma thérapeutique sélectionné, mais, en général, les traitements prolongés d'imatinib ont fourni de meilleurs résultats.

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

Posologie en cas de LAL Ph+ chez l'enfant

La posologie chez l'enfant doit être déterminée sur la base de la surface corporelle (mg/m²). La dose journalière de 340 mg/m² est recommandée chez les enfants présentant une LAL Ph+ (il convient de ne pas dépasser une dose totale de 600 mg).

Posologie en cas de SMD/SMP

La posologie recommandée d'imatinib est de 400 mg par jour pour les patients adultes présentant un SMD/SMP.

Durée du traitement : dans le cadre de l'unique étude clinique réalisée jusqu'à maintenant, le traitement par imatinib a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie (voir rubrique 5.1). A la date de l'analyse, la durée médiane du traitement était de 47 mois (24 jours à 60 mois).

Posologie en cas de SHE/LEC

La posologie recommandée d'imatinib est de 100 mg par jour pour les patients adultes présentant un(e) SHE/LEC.

Une augmentation de la dose de 100 mg à 400 mg peut être envisagée en l'absence d'effets indésirables, si les analyses ont montré une réponse insuffisante au traitement.

Le traitement devra être poursuivi aussi longtemps qu'il sera bénéfique pour le patient.

Posologie dans les GIST

Patients adultes atteints de GIST malignes non résécables et/ou métastatiques : la posologie recommandée est de 400 mg/j.

Les données concernant l'effet de l'augmentation des doses de 400 mg à 600 mg ou 800 mg chez des patients en progression lorsqu'ils sont traités à la plus faible dose sont limitées (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. A 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.

La dose recommandée d'imatinib est de 400 mg par jour dans le traitement adjuvant des patients adultes après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST). La durée optimale de traitement n'a pas encore été établie. La durée de traitement dans les essais cliniques dans cette indication était de 36 mois (voir rubrique 5.1).

Posologie en cas de DFSP

La posologie recommandée d'imatinib est de 800 mg par jour pour les patients adultes présentant un DFSP.

Ajustement posologique en cas d'effets indésirables

Effets indésirables non hématologiques

En cas de survenue d'un effet indésirable non hématologique sévère pendant l'utilisation de l'imatinib, le traitement doit être interrompu jusqu'à résolution de l'événement indésirable. Le traitement peut

ensuite être repris tel que cela est nécessaire en fonction de la sévérité initiale de l'événement.

En cas d'élévation du taux de bilirubine supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) du laboratoire d'analyses ou d'élévation du taux de transaminases hépatiques supérieure à 5 fois la LSN du laboratoire d'analyses, l'imatinib doit être interrompu jusqu'à ce que les taux de bilirubine et de transaminases soient respectivement de nouveau inférieurs à 1,5 fois et 2,5 fois la LSN du laboratoire d'analyses. Le traitement par imatinib peut ensuite être repris à une dose journalière réduite. Chez les adultes, la dose doit être réduite de 400 à 300 mg, de 600 à 400 mg ou de 800 à 600 mg. Chez les enfants, la dose doit être réduite de 340 à 260 mg/m² par jour.

Effets indésirables hématologiques

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

Ajustements posologiques en cas de neutropénie et de thrombopénie :

SHE/LEC (dose initiale de 100 mg)	Nombre absolu de neutrophiles (NAN) < 1,0 x 10 ⁹ /l et/ou plaquettes < 50 x 10 ⁹ /l	1. Arrêter l'imatinib jusqu'à ce que le NAN soit ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l et le nombre de plaquettes soit ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Reprendre le traitement par imatinib à la dose précédente (c.-à-d. avant l'effet indésirable sévère)
LMC en phase chronique, SMD/SMP et GIST (dose initiale de 400 mg), SHE/LEC (à la dose de 400 mg)	Nombre absolu de neutrophiles (NAN) < 1,0 x 10 ⁹ /l et/ou plaquettes < 50 x 10 ⁹ /l	1. Arrêter l'imatinib jusqu'à ce que le NAN soit ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l et le nombre de plaquettes soit ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Reprendre le traitement par imatinib à la dose précédente (c.-à-d. avant l'effet indésirable sévère) 3. En cas de récurrence avec un NAN < 1,0 x 10 ⁹ /l et/ou un nombre de plaquettes < 50 x 10 ⁹ /l, répéter l'étape 1 et reprendre l'imatinib à une dose réduite de 300 mg.
LMC en phase chronique chez l'enfant (à une dose de 340 mg/m ²)	Nombre absolu de neutrophiles (NAN) < 1,0 x 10 ⁹ /l et/ou plaquettes < 50 x 10 ⁹ /l	1. Arrêter l'imatinib jusqu'à ce que le NAN soit ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l et le nombre de plaquettes soit ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Reprendre le traitement par imatinib à la dose précédente (c.-à-d. avant l'effet indésirable sévère) 3. En cas de récurrence avec un NAN < 1,0 x 10 ⁹ /l et/ou un nombre de plaquettes < 50 x 10 ⁹ /l, répéter l'étape 1 et reprendre l'imatinib à une dose réduite de 260 mg/m ² .
LMC en phase accélérée et en crise blastique et LAL Ph+ (dose initiale de 600 mg)	^a NAN < 0,5 x 10 ⁹ /l et/ou plaquettes < 10 x 10 ⁹ /l	1. Vérifier si la cytopénie est liée à la leucémie (ponction ou biopsie de moelle osseuse) 2. Si la cytopénie n'est pas liée à la leucémie, réduire la dose d'imatinib à 400 mg. 3. Si la cytopénie persiste pendant 2 semaines, réduire davantage la dose à 300 mg. 4. Si la cytopénie persiste pendant 4 semaines et n'est toujours pas liée à la leucémie, arrêter l'imatinib jusqu'à ce que le NAN soit ≥ 1 x 10 ⁹ /l et le nombre de plaquettes soit ≥ 20 x 10 ⁹ /l, puis reprendre le traitement à 300 mg.
LMC en phase accélérée et en crise blastique chez l'enfant (dose initiale de 340 mg/m ²)	^a NAN < 0,5 x 10 ⁹ /l et/ou plaquettes < 10 x 10 ⁹ /l	1. Vérifier si la cytopénie est liée à la leucémie (ponction ou biopsie de moelle osseuse) 2. Si la cytopénie n'est pas liée à la leucémie, réduire la dose d'imatinib à 260 mg/m ² . 3. Si la cytopénie persiste pendant 2 semaines, réduire davantage la dose à 200 mg/m ² . 4. Si la cytopénie persiste pendant 4 semaines et n'est toujours pas liée à la leucémie, arrêter l'imatinib jusqu'à ce que le NAN soit ≥ 1 x 10 ⁹ /l et le nombre de plaquettes soit ≥ 20 x 10 ⁹ /l, puis reprendre le traitement à 200 mg/m ² .
DFSP (à une dose de 800 mg)	Nombre absolu de neutrophiles (NAN) < 1,0 x 10 ⁹ /l et/ou plaquettes < 50 x 10 ⁹ /l	1. Arrêter l'imatinib jusqu'à ce que le NAN soit ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l et le nombre de plaquettes soit ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Reprendre le traitement par imatinib à une dose de 600 mg. 3. En cas de récurrence avec un NAN < 1,0 x 10 ⁹ /l et/ou un nombre de plaquettes < 50 x 10 ⁹ /l, répéter l'étape 1 et reprendre l'imatinib à une dose réduite de 400 mg.

NAN=nombre absolu de neutrophiles
^a survenant après au moins un mois de traitement

Populations particulières

Utilisation chez les enfants : on ne dispose d'aucune expérience chez les enfants présentant une LMC et âgés de moins de 2 ans et chez les enfants présentant une LAL Ph+ et âgés de moins d'un an (voir rubrique 5.1). L'expérience chez les enfants présentant un SMD/SMP, un DFSP, de GIST et un(e) SHE/LEC est très limitée.

La sécurité et l'efficacité de l'imatinib chez les enfants âgés de moins de 18 ans et présentant un SMD/SMP, un DFSP, GIST et un(e) SHE/LEC n'ont pas été établies dans le cadre des essais cliniques. Les données publiées actuellement disponibles sont fournies 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 doivent recevoir la dose minimale recommandée de 400 mg par jour. La dose peut être réduite si elle n'est pas tolérée (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.2).

Classification des altérations de la fonction hépatique :

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

LSN = Limite supérieure de la normale du laboratoire d'analyses

ASAT = Aspartate aminotransférase

Insuffisance rénale : Les patients présentant une altération de la fonction rénale ou qui sont sous dialyse doivent recevoir la dose minimale recommandée de 400 mg par jour à titre de dose initiale. Toutefois, il est recommandé de faire preuve de prudence chez ces patients. La dose peut être réduite si elle n'est pas tolérée. Si elle est tolérée, la dose peut être augmentée en l'absence d'efficacité (voir rubriques 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. Aucune recommandation posologique spécifique n'est nécessaire chez les personnes âgées.

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, il existe un risque d'interactions médicamenteuses. Il convient de faire preuve de prudence en cas d'utilisation de l'imatinib avec des inhibiteurs de protéase, des antifongiques azolés, certains macrolides (voir rubrique 4.5), des substrats du CYP3A4 avec une marge thérapeutique étroite (ex. : la ciclosporine, le pimozide, le tacrolimus, le sirolimus, l'ergotamine, la diergotamine, le fentanyl, l'alfentanil, la terfénadine, le bortézomib, le docétaxel, la quinidine) ou de la warfarine et d'autres dérivés coumariniques (voir rubrique 4.5).

L'utilisation concomitante d'imatinib et de médicaments qui induisent le CYP3A4 (ex. : la dexaméthasone, la phénytoïne, la carbamazépine, la rifampicine, le phénobarbital ou le millepertuis

perforé, également connu sous le nom d'herbe de la Saint Jean) peut significativement réduire l'exposition systémique à l'imatinib, augmentant potentiellement le risque d'échec thérapeutique. Par conséquent, l'utilisation de l'imatinib en concomitance avec de puissants inducteurs du CYP3A4 doit 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 de la lévothyroxine (voir rubrique 4.5). Les taux de thyroïdostimuline (TSH) devront être étroitement surveillés chez ces patients.

Hépatotoxicité

Le métabolisme de l'imatinib est principalement hépatique et seulement 13% de l'excrétion se fait par les reins. Chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique (légère, modérée ou importante), les numérations globulaires du sang périphérique et les taux d'enzymes hépatiques devront être étroitement surveillés (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2). Il convient de noter que les patients atteints de GIST peuvent présenter des métastases hépatiques susceptibles d'entraîner une insuffisance hépatique.

Des cas de lésions hépatiques – y compris une insuffisance hépatique et une nécrose hépatique – ont été observés avec l'imatinib. Lorsque l'imatinib est associé à des chimiothérapies à fortes doses, une augmentation de réactions hépatiques graves a été mise en évidence. La fonction hépatique doit être attentivement surveillée dans les cas où l'imatinib est associé à des chimiothérapies connues comme étant également associées 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 rapportés chez environ 2,5% des patients atteints d'une LMC nouvellement diagnostiquée et traités par imatinib. Il est donc fortement recommandé de contrôler régulièrement le poids des patients. Toute prise de poids rapide et inattendue devra faire l'objet d'un examen approfondi et, si nécessaire, l'instauration d'un traitement de soutien et la prise de mesures thérapeutiques adéquates devront être envisagées. Dans le cadre des études cliniques, l'incidence de ces effets indésirables était plus importante chez les personnes âgées et les patients ayant des antécédents cardiaques. Par conséquent, il conviendra de faire preuve de prudence chez les patients présentant une altération de la fonction cardiaque.

Patients atteints de pathologies cardiaques

Les patients présentant des maladies cardiaques, des facteurs de risque d'insuffisance cardiaque ou des antécédents d'insuffisance rénale devront être étroitement suivis. Tout patient présentant des signes ou des symptômes évoquant une insuffisance cardiaque ou rénale devra être examiné et traité.

Chez les patients présentant un syndrome hyperéosinophilique (SHE), accompagné d'une infiltration de cellules du SHE 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 du SHE suite à l'instauration du traitement par imatinib. Ce problème s'est avéré réversible avec l'administration d'une corticothérapie systémique, l'instauration de mesures d'assistance circulatoire et l'interruption temporaire de l'imatinib. Etant donné que des effets indésirables cardiaques ont été rapportés peu fréquemment avec l'imatinib, une évaluation minutieuse du rapport bénéfice-risque du traitement par imatinib devra être envisagée avant l'instauration du traitement chez les patients présentant un(e) SHE/LEC.

Les syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs, accompagnés de réarrangements du gène du PDGFR, pourraient 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 d'un(e) SHE/LEC et chez les patients atteints d'un SMD/SMP associé à des taux élevés d'éosinophiles, avant l'administration de l'imatinib. Si des résultats

anormaux sont obtenus, 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 devra être envisagée lors de l'instauration du traitement.

Hémorragie digestive

Dans le cadre de l'étude menée auprès de patients présentant une GIST non résécable et/ou métastatique, des hémorragies gastro-intestinales et intra-tumorales ont été rapportées (voir rubrique 4.8). Sur la base des données disponibles, aucun facteur prédisposant (ex. : taille de la tumeur, localisation de la tumeur, troubles de la coagulation) n'a été identifié, qui expose les patients présentant une GIST à un risque plus élevé de développer l'un ou l'autre de ces types d'hémorragie. Etant donné qu'une augmentation de la vascularisation et de la propension aux saignements font partie de la nature et de l'évolution clinique de la GIST, les pratiques et les procédures courantes pour le suivi et la prise en charge des hémorragies devront être adoptées pour tous les patients.

De plus, une ectasie vasculaire antrale gastrique (GAVE) – une rare cause d'hémorragie digestive – a été rapportée dans le cadre de l'expérience acquise suite à la commercialisation de l'imatinib, chez les patients atteints d'une LMC, d'une LAL et d'autres maladies (voir rubrique 4.8). Lorsque cela est nécessaire, il conviendra d'envisager d'arrêter le traitement par Imatinib Sandoz.

Syndrome de lyse tumorale

En raison de la survenue éventuelle d'un syndrome de lyse tumorale (SLT), il est recommandé de corriger toute déshydratation cliniquement significative et de traiter les hauts niveaux d'acide urique avant l'instauration 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 Sandoz. 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 Sandoz et plusieurs mois après la fin du traitement (voir rubrique 4.8).

Phototoxicité

Il est important d'éviter ou de minimiser toute exposition à la lumière directe du soleil en raison du risque de phototoxicité associé au traitement par l'imatinib. Il convient d'informer les patients qu'il est nécessaire de recourir à des mesures comme le port de vêtements de protection et l'utilisation d'un écran solaire doté d'un indice de protection (SPF) 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 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 antiADAMTS13 est élevé conjointement à une activité ADAMTS13 faible, le traitement par imatinib ne doit pas être repris.

Analyses de laboratoire

Une numération et formule sanguine doit être réalisée régulièrement pendant le traitement par imatinib. Le traitement des patients atteints d'une LMC avec l'imatinib a été associé à une neutropénie ou une thrombopénie. Cependant, il est probable que la survenue de ces cytopénies soit liée au stade

de la maladie traitée ; elles ont été plus fréquemment observées chez les patients atteints d'une LMC en phase accélérée ou en crise blastique, que chez les patients atteints d'une LMC en phase chronique. Le traitement par imatinib peut être interrompu ou la dose peut être réduite, conformément aux recommandations de la rubrique 4.2.

La fonction hépatique (transaminases, bilirubine, phosphatase alcaline) doit être régulièrement contrôlée chez les patients recevant de l'imatinib.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, l'exposition plasmatique à l'imatinib semble être supérieure à celle des patients présentant une fonction rénale normale ; cela est probablement dû à un taux plasmatique élevé de l'alpha-1 glycoprotéine acide (AGP) – une protéine liée à l'imatinib – chez ces patients. Les patients présentant une insuffisance rénale doivent recevoir la dose initiale minimale. Les patients présentant une insuffisance rénale sévère devront être traités avec prudence. La dose peut être réduite si elle n'est pas tolérée (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Un traitement par imatinib sur le long terme peut être associé à un déclin cliniquement significatif de la fonction rénale. La fonction rénale doit par conséquent être contrôlée avant le début du traitement par imatinib et être étroitement surveillée pendant le traitement, en faisant particulièrement attention aux patients présentant des facteurs de risque d'altération de la fonction rénale. Si une insuffisance rénale est observée, une prise en charge adaptée et un traitement convenable doivent être prescrits conformément aux directives de traitement standard.

Population pédiatrique

Des cas de retard de croissance ont été rapportés chez les enfants et les pré-adolescents recevant de l'imatinib. 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. Par conséquent, une surveillance étroite de la croissance des enfants sous imatinib est recommandée (voir rubrique 4.8).

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

Substances actives susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques d'imatinib :

Les substances inhibant l'activité de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 (ex. : les inhibiteurs de protéase comme l'indinavir, le lopinavir/ritonavir, le ritonavir, le saquinavir, le télaprévir, le nelfinavir, le bocéprévir ; les antifongiques azolés comme le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole, le voriconazole ; certains macrolides comme l'érythromycine, la clarithromycine et la télithromycine) pourraient diminuer le métabolisme et augmenter les concentrations plasmatiques de l'imatinib. Une augmentation significative de l'exposition systémique à l'imatinib (les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC de l'imatinib ont respectivement augmenté de 26% et 40%) a été observée chez des volontaires sains lors de l'administration concomitante d'une dose unique de kétoconazole (un inhibiteur du CYP3A4). Il conviendra de faire preuve de prudence lors de l'administration de l'imatinib avec des inhibiteurs du CYP3A4.

Substances actives susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques d'imatinib :

Les substances agissant comme inducteurs de l'activité du CYP3A4 (ex. : la dexaméthasone, la phénytoïne, la carbamazépine, la rifampicine, le phénobarbital, la fosphénytoïne, la primidone ou le millepertuis perforé, également connu sous le nom d'herbe de la Saint Jean) peut significativement réduire l'exposition systémique à l'imatinib, augmentant potentiellement le risque d'échec thérapeutique. Un traitement préalable, à base de doses multiples de 600 mg de rifampicine, suivi d'une dose unique de 400 mg d'imatinib, a entraîné une diminution des valeurs de la C_{max} et de l'ASC₍₀₋₂₄₎ 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 présentant des gliomes malins, traités par imatinib pendant la prise d'antiépileptiques inducteurs enzymatiques, comme la carbamazépine, l'oxcarbazépine et la phénytoïne. L'ASC plasmatique pour l'imatinib a diminué de

73% par rapport à celle des patients non traités avec des antiépileptiques inducteurs enzymatiques. L'utilisation de la rifampicine ou d'autres puissants inducteurs du CYP3A4 en concomitance avec l'imatinib doit être évitée.

Substances actives dont la concentration plasmatique est susceptible d'être modifiée par l'imatinib

L'imatinib augmente les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC de la simvastatine (substrat du CYP3A4) en les multipliant respectivement par 2 et par 3,5 ; cela témoigne d'une inhibition du CYP3A4 par l'imatinib. Il est par conséquent recommandé de faire preuve de prudence au moment d'administrer de l'imatinib avec des substrats du CYP3A4 avec une marge thérapeutique étroite (ex. : la ciclosporine, le pimozide, le tacrolimus, le sirolimus, l'ergotamine, la diergotamine, le fentanyl, l'alfentanil, la terfénapine, le bortézomib, le docétaxel et la quinidine). L'imatinib peut augmenter la concentration plasmatique d'autres médicaments métabolisés par le CYP3A4 (ex. : les triazolobenzodiazépines, les inhibiteurs calciques de la classe des dihydropyridines, certains inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, c'est-à-dire les statines, etc.).

En raison de l'augmentation des risques connus de saignements associés à l'utilisation de l'imatinib (ex. : des hémorragies), les patients nécessitant un traitement anticoagulant devront recevoir de l'héparine (standard ou de faible poids moléculaire) au lieu de dérivés coumariniques 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 administré à 400 mg, deux fois par jour, a eu un effet inhibiteur sur le métabolisme du métoprolol par l'intermédiaire du CYP2D6, avec une augmentation des valeurs de la C_{max} et de l'ASC d'environ 23% (IC à 90% [1,16 – 1,30]). Un ajustement posologique ne semble pas nécessaire lorsque l'imatinib est co-administré avec des substrats du CYP2D6. Toutefois, il est recommandé de faire preuve de prudence avec les substrats du CYP2D6 ayant une marge thérapeutique étroite, comme le métoprolol. Chez les patients traités par métoprolol, un suivi clinique doit être envisagé.

In vitro, l'imatinib inhibe l'O-glucuronocouplage du paracétamol avec une valeur K_i de 58,5 micromol/l. Cette inhibition n'a pas été observée *in vivo* après l'administration d'imatinib 400 mg et du paracétamol 1 000 mg. Des doses plus élevées d'imatinib et de paracétamol n'ont pas été étudiées.

Il conviendra alors de faire preuve de prudence lors de l'utilisation de doses élevées d'imatinib et de paracétamol en concomitance.

Chez les patients ayant subi une thyroïdectomie et recevant un traitement par lévothyroxine, l'exposition plasmatique à la lévothyroxine peut être diminuée lorsque l'imatinib est administré en concomitance (voir rubrique 4.4). Il est donc recommandé de faire preuve de prudence. Toutefois, le mécanisme de l'interaction observée est actuellement inconnu.

Chez les patients atteints d'une LAL Ph+, on dispose d'une expérience clinique de l'administration concomitante d'imatinib et d'une chimiothérapie (voir rubrique 5.1), mais les interactions médicamenteuses entre l'imatinib et les schémas thérapeutiques de chimiothérapie n'ont pas été clairement déterminées. Les effets indésirables de l'imatinib (c'est-à-dire une hépatotoxicité, une myélosuppression ou autre) peuvent augmenter et il a été rapporté qu'une utilisation concomitante avec la L-asparaginase pourrait être associée à une hépatotoxicité accrue (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

Il devra être conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 15 jours après l'arrêt du traitement par imatinib.

Grossesse

Seules des données limitées sont disponibles concernant l'utilisation de l'imatinib chez la femme enceinte. Des cas d'avortements spontanés et d'anomalies congénitales chez le nourrisson ont été rapportés dans le cadre de l'expérience acquise suite à la commercialisation du produit, chez les femmes qui ont pris de l'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 est inconnu. L'imatinib ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue. S'il est utilisé pendant la grossesse, la patiente doit être informée du danger potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Les informations sur la distribution de l'imatinib dans le lait maternel sont limitées. Des études réalisées auprès de deux femmes qui allaitaient ont révélé que l'imatinib et son métabolite actif peuvent être distribués dans le lait maternel. Le rapport lait-plasma étudié chez une patiente était de 0,5 pour l'imatinib et de 0,9 pour son métabolite, suggérant une distribution plus importante du métabolite dans le lait. En tenant compte de la concentration de l'imatinib associée à celle de son métabolite et de la quantité maximale de lait journalière ingérée par les nourrissons, on s'attend à ce que l'exposition totale soit faible (environ 10% d'une 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

Dans le cadre d'études précliniques, la fertilité des rats mâles et femelles n'a pas été affectée, bien que des effets sur les paramètres de la reproduction aient été observés (voir rubrique 5.3). Aucune étude n'a été réalisée auprès de patients recevant de l'imatinib et sur son effet sur la fertilité et la gamétogenèse. Les patients préoccupés par leur fertilité sous traitement par imatinib devront 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 développer des effets indésirables, comme des sensations vertigineuses, une vision floue ou une somnolence au cours du traitement par imatinib. Ainsi, il sera recommandé de faire preuve de prudence au moment de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les patients atteints d'affectations malignes à un stade avancé peuvent présenter plusieurs troubles médicaux confondants, rendant difficile l'évaluation du lien entre l'imatinib et la survenue d'effets indésirables en raison de la variété des symptômes liés à la maladie sous-jacente, à sa progression ou à l'administration de nombreux médicaments en concomitance.

Dans le cadre des études cliniques menées sur la LMC, un arrêt de la prise du médicament en raison de la survenue d'effets indésirables imputables au médicament a été observé chez 2,4% des patients nouvellement diagnostiqués, 4% des patients en phase chronique tardive après l'échec du traitement par interféron, 4% des patients en phase accélérée après l'échec du traitement par interféron et 5% des patients en crise blastique après l'échec du traitement par interféron. En présence d'une GIST, la prise du médicament expérimental a été interrompue en raison de la survenue d'effets indésirables imputables au médicament chez 4% des patients.

Les effets indésirables étaient semblables dans toutes les indications, à deux exceptions près. Des cas de myélosuppression ont été davantage observés chez les patients atteints d'une LMC que chez les patients présentant une GIST, ce qui est probablement dû à la maladie sous-jacente. Dans l'étude clinique menée chez des patients présentant une GIST résécable et/ou métastatique, 7 (5%) patients ont développé des saignements de grade 3/4 selon les critères communs de toxicité (CTC) : des

saignements gastro-intestinaux (3 patients), des saignements intra-tumoraux (3 patients) ou les deux (1 patient). La localisation de la tumeur gastro-intestinale peut avoir été à l'origine des saignements gastro-intestinaux (voir rubrique 4.4). Les saignements gastro-intestinaux et les saignements tumoraux peuvent être graves et parfois fatals. Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment ($\geq 10\%$) et qui sont imputables au médicament dans les deux contextes comprennent les suivants : de légères nausées, des vomissements, de la diarrhée, des douleurs abdominales, de la fatigue, une myalgie, des crampes musculaires et des éruptions cutanées. Des œdèmes superficiels ont été fréquemment observés dans toutes les études et ont été principalement décrits comme étant des œdèmes péri-orbitaux ou des membres inférieurs. Toutefois, ces œdèmes étaient rarement sévères et ont pu être maîtrisés par des diurétiques, d'autres mesures de soutien ou bien en réduisant la dose d'imatinib.

Lorsque l'imatinib a été associé à des doses élevées de chimiothérapie chez les patients atteints d'une LAL Ph+, une toxicité hépatique transitoire se traduisant par une élévation des transaminases et une hyperbilirubinémie a été observée. Compte tenu des données limitées relatives à l'innocuité du médicament, les effets indésirables rapportés jusqu'à maintenant chez les enfants sont cohérents avec le profil d'innocuité observé chez les patients adultes atteints d'une LAL Ph+. Les données relatives à l'innocuité du médicament, obtenues auprès des enfants atteints d'une LAL Ph+, sont très limitées, bien qu'aucune nouvelle préoccupation n'ait été observée en termes d'innocuité.

Divers effets indésirables, comme un épanchement pleural, une ascite, un œdème pulmonaire et une rapide prise de poids avec ou sans œdème superficiel peuvent être regroupés sous l'appellation « rétention hydrique ». Ces effets indésirables peuvent généralement être maîtrisés en interrompant temporairement la prise de l'imatinib et en utilisant des diurétiques et d'autres mesures de soutien adéquates. Toutefois, certaines de ces réactions peuvent être graves voire menacer le pronostic vital des patients, et plusieurs patients en crise blastique sont décédés avec des antécédents cliniques complexes associant un épanchement pleural, une insuffisance cardiaque congestive et une insuffisance rénale. Aucune conclusion particulière relative à l'innocuité n'a été tirée dans le cadre des essais cliniques réalisés chez les enfants.

Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés – en dehors des cas isolés – sont listés ci-après en fonction de leur classe d'organe et de leur fréquence. Les groupes de fréquence sont définis selon la convention suivante : très fréquents ($\geq 1/10$) ; fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rares ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de fréquence d'apparition.

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

Tableau 1 Résumé des effets indésirables

Infections et infestations	
<i>Peu fréquents :</i>	Zona, herpès, rhinopharyngite, pneumonie ¹ , sinusite, cellulite, infection des voies respiratoires supérieures, grippe, infection urinaire, gastro-entérite, septicémie
<i>Rares :</i>	Infection fongique
<i>Fréquence indéterminée :</i>	Réactivation de l'hépatite B ¹¹
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	
<i>Rares :</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 fréquents :</i>	Neutropénie, thrombopénie, anémie
<i>Fréquents :</i>	Pancytopénie, neutropénie fébrile

<i>Peu fréquents :</i>	Thrombocythémie, lymphopénie, dépression de la moelle osseuse, éosinophilie, lymphadénopathie
<i>Rares :</i>	Anémie hémolytique, microangiopathie thrombotique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
<i>Fréquents :</i>	Anorexie
<i>Peu fréquents :</i>	Hypokaliémie, augmentation de l'appétit, hypophosphatémie, perte d'appétit, déshydratation, goutte, hyperuricémie, hypercalcémie, hyperglycémie, hyponatrémie
<i>Rares :</i>	Hyperkaliémie, hypomagnésémie
Affections psychiatriques	
<i>Fréquents :</i>	Insomnie
<i>Peu fréquents :</i>	Dépression, baisse de la libido, anxiété
<i>Rares :</i>	Confusion
Affections du système nerveux	
<i>Très fréquents :</i>	Céphalées ²
<i>Fréquents :</i>	Sensations vertigineuses, paresthésie, altération du goût, hypoesthésie
<i>Peu fréquents :</i>	Migraine, somnolence, syncope, neuropathie périphérique, troubles de la mémoire, sciatique, syndrome des jambes sans repos, tremblements, hémorragie cérébrale
<i>Rares :</i>	Augmentation de la pression intracrânienne, convulsions, névrite optique
<i>Fréquence indéterminée :</i>	Œdème cérébral*
Affections oculaires	
<i>Fréquents :</i>	Œdème des paupières, augmentation du larmoiement, hémorragie conjonctivale, conjonctivite, sécheresse oculaire, vision trouble
<i>Peu fréquents :</i>	Irritation oculaire, douleur oculaire, œdème orbitaire, hémorragie de la sclère, hémorragie rétinienne, blépharite, œdème maculaire
<i>Rares :</i>	Cataracte, glaucome, œdème papillaire
<i>Fréquence indéterminée :</i>	Hémorragie du corps vitré*
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
<i>Peu fréquents :</i>	Vertiges, tintements ou bourdonnements dans les oreilles, perte auditive
Affections cardiaques	
<i>Peu fréquents :</i>	Palpitations, tachycardie, insuffisance cardiaque congestive ³ , œdème pulmonaire
<i>Rares :</i>	Arythmie, fibrillation auriculaire, arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, angine de poitrine, épanchement péricardique
<i>Fréquence indéterminée :</i>	Péricardite*, tamponnade*
Affections vasculaires⁴	
<i>Fréquents :</i>	Rougeurs, hémorragie
<i>Peu fréquents :</i>	Hypertension, hématome, hématome sous-dural, extrémités froides, hypotension, syndrome de Raynaud
<i>Fréquence indéterminée :</i>	Thrombose/embolie*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
<i>Fréquents :</i>	Dyspnée, épistaxis, toux
<i>Peu fréquents :</i>	Epanchement pleural ⁵ , douleur pharyngolaryngée, pharyngite
<i>Rares :</i>	Douleur pleurale, fibrose pulmonaire, hypertension pulmonaire, hémorragie pulmonaire
<i>Fréquence indéterminée :</i>	Insuffisance respiratoire aiguë ^{10*} , pneumopathie interstitielle*
Affections gastro-intestinales	
<i>Très fréquents :</i>	Nausées, diarrhée, vomissements, dyspepsie, douleurs abdominales ⁶
<i>Fréquents :</i>	Flatulences, distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, constipation, sécheresse de la bouche, gastrite
<i>Peu fréquents :</i>	Stomatite, ulcération de la bouche, hémorragie gastro-intestinale ⁷ , éructation, méléna, œsophagite, ascite, ulcère gastrique, hématomérose, chéilite, dysphagie, pancréatite
<i>Rares :</i>	Colite, iléus, maladie inflammatoire de l'intestin
<i>Fréquence indéterminée :</i>	Iléus/occlusion intestinale*, perforation gastro-intestinale*, diverticulite*, ectasie vasculaire antrale gastrique (GAVE)*
Affections hépatobiliaires	

<i>Fréquents :</i>	Elévation des taux d'enzymes hépatiques
<i>Peu fréquents :</i>	Hyperbilirubinémie, hépatite, jaunisse
<i>Rares :</i>	Insuffisance hépatique ⁸ , nécrose hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
<i>Très fréquents :</i>	(Œdème périorbitaire, dermatite/eczéma/éruption cutanée
<i>Fréquents :</i>	Prurit, œdème du visage, peau sèche, érythème, alopecie, sueurs nocturnes, réaction de photosensibilité
<i>Peu fréquents :</i>	Eruption pustuleuse, contusion, hypersudation, urticaire, ecchymose, augmentation de la tendance aux ecchymoses, hypotrichose, hypopigmentation cutanée, dermatite exfoliative, ongles cassants, folliculite, pétéchies, psoriasis, purpura, hyperpigmentation cutanée, éruptions bulleuses, panniculite (y compris l'érythème noueux)
<i>Rares :</i>	Dermatose aiguë fébrile neutrophilique (syndrome de Sweet), décoloration des ongles, angioœdème, éruption vésiculaire, érythème polymorphe, vasculite leucocytoclasique, syndrome de Stevens-Johnson, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), pemphigus*
<i>Fréquence indéterminée :</i>	Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire*, kératose lichénoïde*, lichen plan*, nécrolyse épidermique toxique*, éruption d'origine médicamenteuse avec une éosinophilie et des symptômes systémiques (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse)*, pseudoporphyrie*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
<i>Très fréquents :</i>	Crampes et spasmes musculaires, douleurs musculo-squelettiques, y compris myalgie ¹² , arthralgie et douleurs osseuses ⁹
<i>Fréquents :</i>	Gonflement des articulations
<i>Peu fréquents :</i>	Raideur articulaire et musculaire, ostéonécrose*
<i>Rares :</i>	Faiblesse musculaire, arthrite, rhabdomyolyse/myopathie
<i>Fréquence indéterminée :</i>	Retard de la croissance chez les enfants
Affections du rein et des voies urinaires	
<i>Peu fréquents :</i>	Douleur rénale, hématurie, insuffisance rénale aiguë, augmentation de la fréquence urinaire
<i>Fréquence indéterminée :</i>	Insuffisance rénale chronique
Affections des organes de reproduction et du sein	
<i>Peu fréquents :</i>	Gynécomastie, dysfonctionnement érectile, ménorragie, menstruation irrégulière, troubles sexuels, douleur au niveau des mamelons, gonflement des seins, œdème du scrotum
<i>Rares :</i>	Corps jaune hémorragique/kyste hémorragique de l'ovaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
<i>Très fréquents :</i>	Rétention hydrique et œdème, fatigue
<i>Fréquents :</i>	Faiblesse, pyrexie, anasarque, frissons, rigidité
<i>Peu fréquents :</i>	Douleur thoracique, malaise
Investigations	
<i>Très fréquents :</i>	Prise de poids
<i>Fréquents :</i>	Perte de poids
<i>Peu fréquents :</i>	Augmentation du taux de créatinine dans le sang, augmentation du taux de créatine kinase dans le sang, augmentation des taux de lactates déshydrogénases dans le sang, augmentation du taux de phosphatase alcaline dans le sang
<i>Rares :</i>	Elévation du taux d'amylase dans le sang

* Ces types d'effets indésirables ont été principalement rapportés dans le cadre de l'expérience acquise suite à la mise sur le marché de l'imatinib. Cela comprend les rapports spontanés, ainsi que les effets indésirables graves observés dans le cadre des études actuelles, des programmes d'accès élargi, des études de pharmacologie clinique et des études exploratoires dans les indications non approuvées. Etant donné que ces effets indésirables sont rapportés par une population de taille non définie, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir un lien entre leur survenue et l'exposition à l'imatinib.

- 1 Une pneumonie a été rapportée le plus fréquemment chez les patients atteints d'une LMC en transformation et chez les patients présentant une GIST.
- 2 Les maux de tête ont été le plus souvent observés chez les patients présentant une GIST.
- 3 Sur une base patient-année, les effets cardiaques – y compris toute 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 rougeurs ont été le plus fréquemment observées chez les patients présentant une GIST et les saignements (hématomes, hémorragies) ont été le plus fréquemment observés chez les patients présentant une GIST et ayant une LMC en transformation (LMC en phase accélérée et LMC en crise blastique).
- 5 Un épanchement pleural a été rapporté plus fréquemment chez les patients présentant une GIST et ayant une LMC en transformation (LMC en phase accélérée et LMC en crise blastique), que chez les patients atteints d'une LMC chronique.
- 6+7 Les douleurs abdominales et les hémorragies gastro-intestinales ont été le plus souvent observées chez les patients présentant une GIST.
- 8 Des cas mortels d'insuffisance hépatique et de nécrose hépatique ont été rapportés.
- 9 Les douleurs musculo-squelettiques et les effets reliés à ces douleurs ont été plus fréquemment observés chez les patients atteints d'une LMC que chez les patients présentant une GIST.
- 10 Des décès ont été rapportés chez les patients présentant une maladie à un stade avancé, des infections sévères, une neutropénie sévère et d'autres maladies graves concomitantes.
- 11 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).
- 12 Des douleurs musculosquelettiques pendant ou après le traitement par imatinib ont été observées dans le cadre de l'expérience acquise suite à la commercialisation du produit.

Anomalies biologiques

Paramètres hématologiques

Chez les patients atteints d'une LMC, des cytopénies – notamment des neutropénies et des thrombopénies – ont été régulièrement rapportées dans toutes les études cliniques, suggérant une fréquence plus élevée lors de l'utilisation de fortes doses ≥ 750 mg (étude de phase I). Cependant, la survenue des cytopénies dépendait aussi clairement du stade de la maladie : la fréquence des neutropénies (NAN $< 1,0 \times 10^9/l$) et des thrombopénies (nombre de plaquettes $< 50 \times 10^9/l$) de grade 3 ou 4 étant 4 à 6 fois plus élevée chez les patients atteints d'une LMC en crise blastique et en phase accélérée (respectivement 59 à 64% pour les neutropénies et 44 à 63% pour les thrombopénies) que chez les patients atteints d'une LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée (16,7% de neutropénies et 8,9% de thrombopénies). Chez les patients atteints d'une LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, des neutropénies (NAN $< 0,5 \times 10^9/l$) et des thrombopénies (nombre de plaquettes $< 10 \times 10^9/l$) de grade 4 ont été observées respectivement chez 3,6% et moins de 1% des patients. 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 maîtrisés soit par une réduction de la dose, soit par une interruption du traitement par imatinib, mais peuvent, dans de rares cas, nécessiter une interruption définitive du traitement. Chez les enfants atteints d'une LMC, les toxicités observées le plus fréquemment étaient des cytopénies de grade 3 ou 4, dont des neutropénies, des thrombopénies et des anémies. Ces problèmes surviennent généralement au cours des premiers mois de traitement.

Dans l'étude menée chez des patients présentant une GIST non résécable et/ou métastatique, une anémie de grade 3 ou 4 a été respectivement rapportée chez 5,4% et 0,7% des patients ; il se peut que ces cas d'anémie aient été liés à un saignement gastro-intestinal ou intra-tumoral chez au moins quelques-uns de ces patients. Des neutropénies de grade 3 et 4 ont été observées respectivement chez 7,5% et 2,7% des patients, tandis que des thrombopénies de grade 3 ont été rapportées chez 0,7% des patients. Aucun patient n'a développé de thrombopénie de grade 4. Des diminutions du nombre de globules blancs 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 élévations importantes des taux de transaminases ($< 5\%$) ou de bilirubine ($< 1\%$) ont été observées chez les patients atteints d'une LMC et ont généralement été corrigées grâce à 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 d'une LMC. Chez les patients présentant une GIST (étude B2222), des élévations de grade 3 ou 4 du taux d'ALAT (alanine aminotransférase) et des élévations de grade 3 ou 4 du taux d'ASAT (aspartate aminotransférase) ont été respectivement observées chez 6,8% et 4,8% des patients. L'augmentation de la bilirubine était inférieure à 3%.

Des cas d'hépatite cytolitique et cholestatique et de défaillance hépatique ont été rapportés ; pour certains d'entre eux, l'issue a été fatale, notamment chez un patient prenant de fortes doses de paracétamol.

Déclaration d'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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé,

Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou, Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail : adr@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

L'expérience dont on dispose avec des doses supérieures aux doses thérapeutiques recommandées est limitée. Des cas isolés de surdosage avec l'imatinib ont été rapportés spontanément et publiés dans la littérature. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé et un traitement symptomatique adéquat devra lui être administré. En général, les résultats observés dans ces cas comprenaient une « amélioration » ou un « rétablissement ». Les événements rapportés à différentes fourchettes thérapeutiques sont les suivants :

Population adulte

1 200 à 1 600 mg (pendant une durée variant entre 1 et 10 jours) : des nausées, des vomissements, de la diarrhée, des éruptions cutanées, un érythème, un œdème, un gonflement, de la fatigue, des spasmes musculaires, une thrombopénie, une pancytopénie, des douleurs abdominales, des maux de tête, une perte d'appétit.

1 800 à 3 200 mg (jusqu'à 3 200 mg par jour pendant 6 jours) : une faiblesse, une myalgie, une élévation de la créatine-phosphokinase, une élévation de la bilirubine, des douleurs gastro-intestinales.

6 400 mg (dose unique) : un cas rapporté dans la littérature d'un patient ayant présenté des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, de la fièvre, un gonflement du visage, une baisse du nombre de neutrophiles, une augmentation des transaminases.

8 à 10 g (dose unique) : des vomissements et des 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, de la diarrhée et une anorexie, tandis qu'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 de la diarrhée.

En cas de surdosage, le patient doit être surveillé et un traitement de soutien adéquat devra lui être administré.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteur de tyrosine kinase, code ATC : L01XE01

Mécanisme d'action

L'imatinib est une petite molécule inhibitrice de la protéine tyrosine kinase, qui inhibe fortement l'activité de tyrosine kinase (TK) du gène Bcr-Abl et de plusieurs récepteurs à activité de TK : Kit, le récepteur au facteur de croissance des cellules souches codé par le proto-oncogène c-Kit, les récepteurs à domaine discoïdine (DDR1 et DDR2), le récepteur au facteur de stimulation des colonies (CSF-1R) et les récepteurs alpha et bêta du facteur de croissance dérivé des plaquettes (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 la protéine tyrosine kinase qui inhibe fortement l'activité de tyrosine kinase du gène 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 chez les patients atteints d'une LMC ou d'une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) chromosome Philadelphie positive.

In vivo, le produit présente une activité anti-tumorale lorsqu'il est administré en monothérapie chez les modèles animaux porteurs de cellules tumorales Bcr-Abl positives.

L'imatinib est également un inhibiteur des récepteurs à tyrosine kinase du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF), du PDGF-R et du facteur de croissance des cellules souches, de c-Kit et inhibe également les événements cellulaires médiés par le PDGF et le facteur de croissance des cellules souches. *In vitro*, l'imatinib inhibe la prolifération et induit une apoptose des cellules de tumeur stromale gastro-intestinale (GIST), qui expriment une mutation activatrice du kit. L'activation constitutive du récepteur au PDGF ou des tyrosine kinases Abl, en conséquence de la fusion à différentes protéines partenaires ou de la production constitutive de PDGF, est impliquée dans la pathogénèse des SMD/SMP, des SHE/LEC et du DFSP. L'imatinib inhibe la signalisation et la prolifération des cellules sensibles à l'activité dérégulée des kinases Abl ou PDGFR.

Etudes cliniques sur la leucémie myéloïde chronique

L'efficacité de l'imatinib est basée sur les taux de réponses hématologiques et cytogénétiques globales et sur la survie sans progression. Sauf dans les cas de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, aucun essai clinique contrôlé démontrant un bénéfice clinique, comme une amélioration des symptômes imputables à la maladie ou une prolongation de la durée de vie, n'a été réalisé.

Trois vastes études de phase II, non contrôlées, menées en ouvert à l'international, ont été réalisées chez des patients atteints d'une LMC chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase avancée, en crise blastique ou en phase accélérée, ainsi que chez des patients atteints d'autres leucémies Ph+ ou de LMC en phase chronique, mais faisant l'objet d'un échec thérapeutique avec un traitement antérieur par interféron alpha (IFN). Une vaste étude de phase III, randomisée, multicentrique et menée en ouvert à l'international a été réalisée chez des patients présentant une LMC Ph+ nouvellement diagnostiquée. De plus, des enfants ont été traités dans le cadre de deux études de phase I et d'une étude de phase II.

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

Phase chronique nouvellement diagnostiquée : cette étude de phase III, réalisée chez des patients adultes, a comparé l'administration de l'imatinib en monothérapie à une association d'interféron-alpha (IFN) et de cytarabine (Ara-C). Les patients ayant présenté une absence de réponse (absence de réponse hématologique complète [RHC] à 6 mois, augmentation des globules blancs, aucune réponse cytogénétique majeure [RCyM] à 24 mois), une perte de réponse (perte de la RHC ou de la RCyM) ou une intolérance sévère au traitement, ont été autorisés à passer au traitement de l'autre groupe. Dans le groupe recevant de l'imatinib, les patients ont été traités avec 400 mg par jour. Dans le groupe recevant l'IFN, les patients ont été traités avec une dose cible d'IFN de 5 MUI/m² par jour, par voie sous-cutanée, en association avec une dose sous-cutanée d'Ara-C de 20 mg/m² par jour, pendant 10 jours par mois.

En tout, 1 106 patients ont été randomisés, soit 553 patients dans chaque groupe de traitement. Les caractéristiques initiales étaient bien équilibrées dans les deux groupes de traitement. L'âge médian

était de 51 ans (patients entre 18 et 70 ans), dont 21,9 % des patients âgés de 60 ans ou plus. Les groupes étaient composés de 59 % d'hommes et 41 % de femmes ; de 89,9 % de personnes caucasiennes et de 4,7 % de personnes noires. Sept ans après le recrutement du dernier patient, la durée médiane du traitement de première intention était respectivement de 82 et de 8 mois dans les groupes traités par imatinib et par l'IFN. La durée médiane du traitement de deuxième intention par imatinib était de 64 mois. Dans l'ensemble, chez les patients recevant l'imatinib en première intention, la dose journalière moyenne dispensée était de 406 ± 76 mg. Dans le cadre de cette étude, le critère d'évaluation principal de l'efficacité correspond à la survie sans progression. La progression étant caractérisée par l'un des événements suivants : l'évolution vers une phase accélérée ou une crise blastique, le décès, la perte de la RHC ou de la RCyM ou, chez les patients n'ayant pas atteint une RHC, l'augmentation des globules blancs malgré une prise en charge thérapeutique adaptée. La réponse cytogénétique majeure, la réponse hématologique, la réponse moléculaire (évaluation de la maladie résiduelle), le délai avant apparition d'une phase accélérée ou d'une crise blastique et la survie sont les principaux critères d'évaluation secondaires. Le Tableau 2 présente les données relatives aux types de réponse.

Tableau 2 Réponse observée dans le cadre de l'étude portant sur les LMC nouvellement diagnostiquées (données au Mois 84)

(Meilleurs taux de réponse)	Imatinib n = 553	IFN + Ara-C n = 553
Réponse hématologique		
Taux de RHC n (%) [IC à 95 %]	534 (96,6 %)* [94,7 % – 97,9 %]	313 (56,6 %)* [52,4 % – 60,8 %]
Réponse cytogénétique		
Réponse majeure n (%) [IC à 95 %]	490 (88,6 %)* [85,7 % – 91,1 %]	129 (23,3 %)* [19,9 % – 27,1 %]
RCy 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 Fisher		
** Les pourcentages de réponse moléculaire sont basés sur les échantillons disponibles.		
Critères de réponse hématologique (toutes les réponses à confirmer après ≥ 4 semaines) :		
Globules blancs < $10 \times 10^9/l$, plaquettes < $450 \times 10^9/l$, myélocytes + métamyélocytes < 5 % dans le sang, aucun blaste ni promyélocyte dans le sang, basophiles < 20 %, aucune atteinte extramédullaire		
Critères de réponse cytogénétique : complète (0 % de métaphases Ph+), partielle (1–35 %), mineure (36–65 %) ou minime (66–95 %). Une réponse majeure (0–35%) associe les réponses complètes et partielles.		
Critères de réponse moléculaire majeure : dans le sang périphérique, réduction d'au moins 3 log du taux de transcrits Bcr-Abl (mesuré par un test RT-PCR quantitatif en temps réel) par rapport à une valeur de base standardisée.		

Les taux de réponse hématologique complète, de réponse cytogénétique majeure et de réponse cytogénétique complète au traitement de première intention ont été estimés selon la méthode de Kaplan-Meier, avec laquelle les non-réponses ont été censurées à la date du dernier examen. En utilisant cette approche, les taux estimés de réponse cumulée au traitement de première intention par imatinib se sont améliorés de 12 mois à 84 mois, comme suit : RHC de 96,4 % à 98,4 % et RCyC de 69,5 % à 87,2 %.

Au cours des 7 ans de suivi, 93 (16,8 %) progressions ont été observées dans le groupe traité par imatinib : 37 (6,7 %) correspondaient à des progressions vers une phase accélérée ou une crise blastique, 31 (5,6 %) correspondaient à une perte de la RCyM, 15 (2,7 %) correspondaient à une perte de la réponse hématologique complète ou une augmentation du taux de globules blancs et 10 (1,8 %) correspondaient à des décès non liés à la LMC. Par opposition, dans le groupe traité avec l'association IFN + Ara-C 165 (29,8 %) événements ont été observés dont 130 sont apparus au cours du traitement

de première intention avec l'association IFN + Ara-C.

Le taux estimé de patients sans progression vers une phase accélérée ou une crise blastique à 84 mois est significativement plus élevé dans le groupe traité par imatinib que dans le groupe traité par l'IFN (92,5 % contre 85,1 %, $p < 0,001$). Le taux annuel de progression vers une phase accélérée ou une crise blastique a diminué avec la durée de traitement, il était de moins de 1 % par an au cours des 4^e et 5^e années de traitement. Le taux estimé de survie sans progression à 84 mois était de 81,2 % avec l'imatinib, contre 60,6 % dans le groupe témoin ($p < 0,001$). Les taux annuels de progression – quel que soit le type de progression – par année de traitement par imatinib ont aussi diminué avec le temps.

En tout, 71 (12,8 %) et 85 (15,4 %) décès rapportés respectivement dans les groupes traités par imatinib et l'association IFN + Ara-C. Au 84^e mois, le taux de survie globale estimé est de 86,4 % (83, 90) et 83,3 % (80, 87) dans les groupes randomisés traités par imatinib ou l'association IFN + Ara-C ($p = 0,073$, test log-rank). Ce critère relatif au délai jusqu'à l'événement est fortement influencé par le taux élevé de passage du groupe recevant l'IFN+Ara-C vers le groupe traité par imatinib. L'effet du traitement par imatinib sur la survie des LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquées a fait l'objet d'une évaluation supplémentaire avec une analyse rétrospective des données d'imatinib rapportées ci-dessus avec celles issues d'une autre étude de phase III étudiant l'association IFN + Ara-C ($n = 325$) selon un schéma thérapeutique identique. Dans cette analyse rétrospective, la supériorité de l'imatinib par rapport à l'association IFN + Ara-C sur la survie globale a été démontrée ($p < 0,001$) ; en l'espace de 42 mois, 47 (8,5 %) patients traités par imatinib et 63 (19,4 %) patients traités par l'association IFN + Ara-C sont décédés.

Le degré de réponse cytogénétique et de réponse moléculaire a montré un effet net sur les résultats à long terme chez les patients sous imatinib. Alors que 96 % (93 %) des patients présentant une RCyC (RCyP) à 12 mois n'avaient pas progressé vers une phase accélérée/crise blastique, uniquement 81 % des patients ne présentant pas de RCyM à 12 mois n'ont pas progressé vers le stade avancé de la LMC à 84 mois ($p < 0,001$ globalement, $p = 0,25$ entre RCyC et RCyP). Chez les patients présentant une réduction d'au moins 3 log du taux de transcrits Bcr-Abl à 12 mois, la probabilité de maintenir l'absence de progression vers la phase accélérée/crise blastique était de 99 % à 84 mois. Des résultats similaires ont été mis en évidence avec une analyse landmark à 18 mois.

Dans cette étude, des augmentations de dose de 400 mg à 600 mg par jour, puis de 600 mg à 800 mg par jour ont été autorisées. Après 42 mois de suivi, une perte confirmée (dans les 4 semaines) de la réponse cytogénétique a été observée chez 11 patients. Parmi ces 11 patients, 4 patients ont fait l'objet d'une titration de la dose à la hausse jusqu'à 800 mg par jour et 2 d'entre eux ont obtenu de nouveau une réponse cytogénétique (1 partielle et 1 complète, cette dernière associée à une réponse moléculaire), tandis que parmi les 7 patients qui n'ont pas fait l'objet d'une titration de la dose à la hausse, un seul patient a présenté de nouveau une réponse cytogénétique complète. Le pourcentage de certains effets indésirables observés était plus élevé chez les 40 patients dont la dose a été augmentée jusqu'à 800 mg que chez les patients avant toute augmentation de la dose ($n = 551$). Les effets indésirables les plus fréquents ont été des hémorragies gastro-intestinales, des conjonctivites et une augmentation des transaminases ou de la bilirubine. D'autres effets indésirables ont été rapportés à des fréquences plus faibles ou équivalentes.

Phase chronique, échec de l'interféron : 532 patients adultes ont été traités avec une dose initiale de 400 mg. Les patients ont été répartis en trois catégories principales : échec hématologique (29 %), échec cytogénétique (35 %) ou intolérance à l'interféron (36 %). Les patients avaient précédemment reçu un traitement par IFN à des doses supérieures ou égales à 25×10^6 UI par semaine pendant une durée médiane de 14 mois et étaient tous en phase chronique tardive, avec un diagnostic établi depuis une durée médiane de 32 mois. Le critère d'évaluation principal de l'efficacité, dans cette étude, correspondait au taux de réponse cytogénétique majeure (réponses complètes plus réponses partielles : 0 à 35 % de métaphases Ph+ dans la moelle osseuse).

Dans cette étude, 65 % des patients ont obtenu une réponse cytogénétique majeure, la réponse étant

complète chez 53 % (confirmée chez 43 %) des patients (Tableau 3). Une réponse complète hématologique a été observée chez 95 % des patients.

Phase accélérée : l'étude a inclus 235 patients adultes en phase accélérée. Les 77 premiers patients ont commencé le traitement à 400 mg. Par la suite, le protocole a été amendé pour autoriser une posologie plus élevée et les 158 patients restants ont commencé le traitement à 600 mg.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité correspondait au taux de réponse hématologique, caractérisé par une réponse hématologique complète, ou bien une disparition des signes de leucémie (c'est-à-dire une disparition des blastes de la moelle osseuse et du sang, mais sans la récupération hématologique périphérique totale observée dans le cas de réponses complètes), ou encore un retour en phase chronique de la LMC. Une réponse hématologique confirmée a été obtenue chez 71,5 % des patients (Tableau 3). Il est important de savoir que 27,7 % des patients ont également présenté une réponse cytogénétique majeure, qui a été complète chez 20,4 % des patients (confirmée chez 16 %). Pour les patients ayant reçu une dose de 600 mg, les estimations actuelles de la médiane de survie sans progression et de la survie globale ont été respectivement de 22,9 mois et de 42,5 mois.

Crise blastique myéloïde : 260 patients en crise blastique myéloïde ont été recrutés. 95 (37%) avaient reçu une chimiothérapie par le passé dans le cadre du traitement d'une phase accélérée ou d'une crise blastique (« patients prétraités »), tandis que 165 (63%) des patients n'en avaient pas reçue (« patients non prétraités »). Les 37 premiers patients ont débuté le traitement à 400 mg ; le protocole a ensuite été modifié pour autoriser une posologie plus élevée et les 223 patients restants ont reçu une dose initiale de 600 mg.

Le critère principale d'efficacité était le taux de réponse hématologique, correspondant à une réponse hématologique complète, aucun signe de leucémie ou à 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 le cadre de cette étude, 31% des patients ont atteint 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 survie médiane des patients non prétraités est de 7,7 mois, tandis que celle des patients prétraités est de 4,7 mois.

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

Tableau 3 Réponse dans les études menées auprès des adultes atteints d'une LMC

	Etude 0110 Données à 37 mois Phase chronique, échec du traitement par IFN ($n = 532$)	Etude 0109 Données à 40,5 mois Phase accélérée ($n = 235$)	Etude 0102 Données à 38 mois, crise blastique myéloïde ($n = 260$)
	% des patients (IC _{95%})		
Réponse hématologique ¹	95 % (92,3 – 96,3)	71 % (65,3 – 77,2)	31% (25,2-36,8)
Réponse hématologique complète (RHC)	95 %	42 %	8%
Absence de signes de leucémie (ASL)	Sans objet	12 %	5%
Retour à la phase chronique (RPC)	Sans objet	17 %	18%
Réponse cytogénétique majeure ²	65 % (61,2 – 69,5)	28 % (22,0 – 33,9)	15% (11,2-20,4)
Complète (Confirmée ³) [IC à 95%]	53 % (43 %) [38,6 – 47,2]	20 % (16 %) [11,3 – 21,0]	7% (2%) [0,6-4,4]
Partielle	12 %	7 %	8%

¹ Critères de réponse hématologique (toutes les réponses étaient à confirmer après 4 semaines ou plus) :
RHC : Etude 0110 [globules blancs < 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'affection extramédullaire] ; dans les études 0102 et 0109 [NAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$; plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$; absence de blastes dans le sang ; présence de blastes dans la MO < 5% ; absence d'affection extramédullaire
ASL : Mêmes critères qu'en cas de RHC, mais NAN $\geq 1 \times 10^9/l$ et plaquettes $\geq 20 \times 10^9/l$ (uniquement pour les études 0102 et 0109)
RPC : < 15% de blastes dans la MO et le SP ; < 30% de blastes + promyélocytes dans la MO et le SP ; < 20% de basophiles dans le SP ; absence d'affection extramédullaire en dehors de la rate et du foie (uniquement pour les études 0102 et 0109)
MO = moelle osseuse ; SP = sang périphérique
² **Critères de réponse cytogénétique :**
Une réponse majeure englobe les réponses complètes et partielles : réponse complète (0% métaphases Ph+), réponse partielle (1 à 35%).
³ Réponse complète cytogénétique confirmée par une seconde évaluation cytogénétique de la moelle osseuse réalisée au moins un mois après l'étude initiale sur la moelle osseuse.

Patients pédiatriques : un total de 26 patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans, présentant une LMC en phase chronique (n = 11), une LMC en crise blastique ou une leucémie aiguë Ph+ (n = 15), ont été recrutés dans une étude de phase I de titration de la dose. Il s'agissait d'une population de patients lourdement prétraités, dans la mesure où 46% avaient déjà fait l'objet d'une greffe de moelle osseuse et 73% avaient déjà reçu une chimiothérapie d'association. Les patients étaient traités à des doses d'imatinib 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). Sur 9 patients atteints d'une LMC en phase chronique, dont les données cytogénétiques sont disponibles, 4 (44%) d'entre eux ont atteint une réponse cytogénétique complète et 3 (33%) d'entre eux ont atteint une réponse cytogénétique partielle, pour un taux de réponse cytogénétique majeure (RCyM) de 77%.

Un total de 51 patients pédiatriques atteints d'une LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée et non traitée ont été recrutés pour une étude de phase II à un seul bras, multicentrique et menée en ouvert. Ces patients étaient traités par imatinib à une posologie de 340 mg/m² par jour, sans interruption de traitement en l'absence de toxicité limitant la dose. Le traitement par imatinib induit une réponse rapide chez les patients pédiatriques atteints d'une LMC nouvellement diagnostiquée, avec une RHC de 78% après 8 semaines de traitement. Le taux élevé de RHC s'accompagne d'une réponse cytogénétique complète (RCyC) de 65% qui est comparable aux résultats observés chez les adultes. De plus, une réponse cytogénétique partielle (RCyP) a été observée chez 16% des patients pour un taux de RCyM de 81%. La majorité des patients ayant atteint une RCyC ont développé une telle réponse entre 3 et 10 mois avec une estimation de la durée médiane de réponse à 5,6 mois, selon Kaplan-Meier.

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

Etudes cliniques sur la LAL Ph+

LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée : dans une étude contrôlée (ADE10) comparant l'imatinib à une chimiothérapie d'induction, chez 55 patients nouvellement diagnostiqués, âgés de 55 ans et plus, l'imatinib utilisé en monothérapie a induit un taux significativement plus élevé de réponse hématologique complète par rapport à la chimiothérapie (96,3% contre 50% ; p = 0,0001). Lorsque le traitement de rattrapage par 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 a été associé à une plus forte réduction des taux de transcrits du gène bcr-abl chez les patients traités par imatinib que chez les patients traités par chimiothérapie après 2 semaines de traitement (p = 0,02). 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 du gène bcr-abl étaient identiques entre les deux bras après 8 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 présentaient 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 au sein d'une population de 211 patients atteints d'une LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée, dans le cadre de quatre études cliniques non contrôlées (AAU02, ADE04, AJP01 et AUS01) sont cohérents avec les résultats décrits plus haut. L'imatinib en association avec une chimiothérapie d'induction (voir Tableau 4) a entraîné un taux de réponse hématologique complète 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 1 an et elles étaient supérieures aux données du groupe témoin historique (survie sans maladie $p < 0,001$; survie globale $p < 0,0001$) dans deux études (AJP01 et AUS01).

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

Etude ADE10	
Préphase	DEX 10 mg/m ² , voie orale, jours 1-5 ; CP 200 mg/m ² , voie intraveineuse, jours 3, 4, 5 ; MTX 12 mg, voie intrathécale, jour 1
Induction de la rémission	DEX 10 mg/m ² , voie orale, jours 6-7, 13-16 ; VCR 1 mg, voie intraveineuse, jours 7, 14 ; IDA 8 mg/m ² , voie intraveineuse (0,5 h), jours 7, 8, 14, 15 ; CP 500 mg/m ² , voie intraveineuse (1 h), jour 1 ; C-Ara 60 mg/m ² , voie intraveineuse, jours 22-25, 29-32
Traitement de consolidation I, III, V	MTX 500 mg/m ² , voie intraveineuse (24 h), jours 1, 15 ; 6-MP 25 mg/m ² , voie orale, jours 1-20
Traitement de consolidation II, IV	C-Ara 75 mg/m ² , voie intraveineuse (1 h), jours 1-5 ; VM26 60 mg/m ² , voie intraveineuse (1 h), jours 1-5
Etude AAU02	
Traitement d'induction (LAL Ph+ <i>de novo</i>)	Daunorubicine 30 mg/m ² , voie intraveineuse, jours 1-3, 15-16 ; VCR 2 mg, dose totale, voie intraveineuse, jours 1, 8, 15, 22 ; CP 750 mg/m ² , voie intraveineuse, jours 1, 8 ; Prednisone 60 mg/m ² , voie orale, jours 1-7, 15-21 ; IDA 9 mg/m ² , voie orale, jours 1-28 ; MTX 15 mg, voie intrathécale, jours 1, 8, 15, 22 ; C-Ara 40 mg, voie intrathécale, jours 1, 8, 15, 22 ; Méthylprednisolone 40 mg, voie intrathécale, jours 1, 8, 15, 22
Consolidation (LAL Ph+ <i>de novo</i>)	C-Ara 1 000 mg/m ² /12 h, voie intraveineuse (3 h), jours 1-4 ; Mitoxantrone 10 mg/m ² , voie intraveineuse, jours 3-5 ; MTX 15 mg, voie intrathécale, jour 1 ; Méthylprednisolone 40 mg, voie intrathécale, jour 1
Etude ADE04	
Préphase	DEX 10 mg/m ² , voie orale, jours 1-5 ; CP 200 mg/m ² , voie intraveineuse, jours 3-5 ; MTX 15 mg, voie intrathécale, jour 1
Traitement d'induction I	DEX 10 mg/m ² , voie orale, jours 1-5 ; VCR 2 mg, voie intraveineuse, jours 6, 13, 20 ; Daunorubicine 45 mg/m ² , voie intraveineuse, jours 6-7, 13-14
Traitement d'induction II	CP 1 g/m ² , voie intraveineuse, (1 h), jours 26, 46 ; C-Ara 75 mg/m ² , voie intraveineuse (1 h), jours 28-31, 35-38, 42-45 ; 6-MP 60 mg/m ² , voie orale, jours 26-46
Traitement de consolidation	DEX 10 mg/m ² , voie orale, jours 1-5 ; Vindesine 3 mg/m ² , voie intraveineuse, jour 1 ; MTX 1,5 g/m ² , voie intraveineuse (24 h), jour 1 ; Etoposide 250 mg/m ² , voie intraveineuse (1 h), jours 4-5 ; C-Ara 2x 2 g/m ² , voie intraveineuse (3 h, toutes les 12 h), jour 5
Etude AJP01	
Traitement d'induction	CP 1,2 g/m ² , voie intraveineuse (3 h), jour 1 ; Daunorubicine 60 mg/m ² , voie intraveineuse (1 h), jours 1-3 ; Vincristine 1,3 mg/m ² , voie intraveineuse, jours 1, 8, 15, 21 ; Prednisolone 60 mg/m ² /jour, voie orale

Traitement de consolidation	Régime de chimiothérapie en alternance : chimiothérapie à fortes doses, MTX 1 g/m ² , voie intraveineuse (24 h), jour 1, et C-Ara 2 g/m ² , voie intraveineuse (toutes les 12 h), jours 2-3, pour 4 cycles
Traitement d'entretien	VCR 1,3 g/m ² , voie intraveineuse, jour 1 ; Prednisolone 60 mg/m ² , voie orale, jours 1-5
Etude AUS01	
Traitement d'induction et de consolidation	Chimiothérapie de type Hyper-CVAD : CP 300 mg/m ² , voie intraveineuse, (3 h, toutes les 12 h), jours 1-3 ; Vincristine 2 mg, voie intraveineuse, jours 4, 11 ; Doxorubicine 50 mg/m ² , voie intraveineuse, (24 h), jour 4 ; DEX 40 mg/jour les jours 1-4 et 11-14, en alternant avec MTX 1 g/m ² , voie intraveineuse, (24 h), jour 1, C-Ara 1 g/m ² , voie intraveineuse, (2 h, toutes les 12 h), jours 2-3 (total de 8 cycles)
Traitement d'entretien	VCR 2 mg, voie intraveineuse, tous les mois pendant 13 mois ; Prednisolone 200 mg, voie orale, 5 jours par mois pendant 13 mois
Tous les schémas thérapeutiques comprennent l'administration de corticoïdes en traitement prophylactique du SNC.	
C-Ara : cytosine-araboside ; CP : cyclophosphamide ; DEX : dexaméthasone ; MTX : méthotrexate ; 6-MP : 6-mercaptopurine VM26: Téniposide ; VCR : vincristine ; IDA : idarubicine	

Patients pédiatriques : Dans l'étude I2301, un total de 93 enfants, adolescents et jeunes adultes (âgés de 1 à 22 ans) atteints d'une LAL Ph⁺ ont été recrutés dans une étude de phase III, en ouvert, multicentrique, en cohortes séquentielles et non randomisée. Ces patients ont été traités par imatinib (340 mg/m²/jour) en association avec une chimiothérapie intensive après un traitement d'induction. L'imatinib a été administré par intermittence dans les cohortes 1 à 5, avec une prolongation de la durée et une instauration plus précoce du traitement par imatinib 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 journalière continue de la dose d'imatinib pendant les premiers cycles de chimiothérapie). L'exposition journalière continue à l'imatinib tôt au cours du cycle de traitement en association à la chimiothérapie, chez les patients de la cohorte 5 (n = 50) a augmenté la survie sans événements à 4 ans, par rapport aux groupes témoin historiques (n = 120) qui avaient reçu une chimiothérapie standard sans imatinib (69,6% contre 31,6%, respectivement). La survie globale estimée à 4 ans était de 83,6% chez les patients de la cohorte 5 contre 44,8% chez ceux des groupes témoin historiques. 20 patients sur 50 (40%) de la cohorte 5 ont reçu une greffe 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, voie intraveineuse) : jours 1-5 Ifosfamide (1,8 g/m ² /jour, voie intraveineuse) : jours 1-5 MESNA (360 mg/m ² /dose toutes les 3 h, x 8 doses/jour, voie intraveineuse) : jours 1-5 G-CSF (5 µg/kg, voie sous-cutanée) : jours 6-15 ou jusqu'à ce que le NAN soit > 1 500 après le nadir Méthotrexate par voie intrathécale (ajustée en fonction de l'âge) : jour 1 UNIQUEMENT Trithérapie par voie intrathécale (ajustée en fonction de l'âge) : jours 8, 15
Bloc de consolidation 2 (3 semaines)	Méthotrexate (5 g/m ² sur 24 heures, voie intraveineuse) : jour 1 Leucovorine (75 mg/m ² à 36 heures, voie intraveineuse ; 15 mg/m ² , voie intraveineuse ou per os toutes les 6 h x 6 doses) iii : jours 2 et 3 Trithérapie par voie intrathécale (ajustée en fonction de l'âge) : jour 1 C-Ara (3 g/m ² /dose toutes les 12 h x 4, voie intraveineuse) : jours 2 et 3 G-CSF (5 µg/kg, voie sous-cutanée) : jours 4-13 ou jusqu'à ce que le NAN soit > 1 500 après le nadir
Bloc de réinduction 1 (3 semaines)	VCR (1,5 mg/m ² /jour, voie intraveineuse) : jours 1, 8, et 15 DAUN (45 mg/m ² /jour en bolus, voie intraveineuse) : jours 1 et 2 CPM (250 mg/m ² /dose toutes les 12 h x 4 doses, voie intraveineuse) : jours 3 et 4 PEG-ASP (2 500 UI/m ² , voie intramusculaire) : jour 4 G-CSF (5 µg/kg, voie sous-cutanée) : jours 5-14 jusqu'à ce que le NAN soit > 1 500 après le nadir Trithérapie par voie intrathécale (ajustée en fonction de l'âge) : jours 1 et 15 DEX (6 mg/m ² /jour, per os) : jours 1-7 et 15-21
Bloc d'intensification 1 (9 semaines)	Méthotrexate (5 g/m ² sur 24 heures, voie intraveineuse) : jours 1 et 15 Leucovorine (75 mg/m ² à 36 heures, voie intraveineuse ; 15 mg/m ² , voie intraveineuse ou per os toutes les 6 h x 6 doses) iii : jours 2, 3, 16 et 17 Trithérapie par voie intrathécale (ajustée en fonction de l'âge) : jours 1 et 22

	VP-16 (100 mg/m ² /jour, voie intraveineuse) : jours 22-26 CPM (300 mg/m ² /jour, voie intraveineuse) : jours 22-26 MESNA (150 mg/m ² /jour, voie intraveineuse) : jours 22-26 G-CSF (5 µg/kg, voie sous-cutanée) : jours 27-36 ou jusqu'à ce que le NAN soit > 1 500 après le nadir C-Ara (3 g/m ² , toutes les 12 h, voie intraveineuse) : jours 43, 44 L-ASP (6 000 UI/m ² , voie intramusculaire) : jour 44
Bloc de réinduction 2 (3 semaines)	VCR (1,5 mg/m ² /jour, voie intraveineuse) : jours 1, 8, et 15 DAUN (45 mg/m ² /jour en bolus, voie intraveineuse) : jours 1 et 2 CPM (250 mg/m ² /dose toutes les 12 h x 4 doses, voie intraveineuse) : jours 3 et 4 PEG-ASP (2 500 UI/m ² , voie intramusculaire) : jour 4 G-CSF (5 µg/kg, voie sous-cutanée) : jours 5-14 ou jusqu'à ce que le NAN soit > 1 500 après le nadir Trithérapie par voie intrathécale (ajustée en fonction de l'âge) : jours 1 et 15 DEX (6 mg/m ² /jour, per os) : jours 1-7 et 15-21
Bloc d'intensification 2 (9 semaines)	Méthotrexate (5 g/m ² sur 24 heures, voie intraveineuse) : jours 1 et 15 Leucovorine (75 mg/m ² à 36 heures, voie intraveineuse ; 15 mg/m ² , voie intraveineuse ou per os toutes les 6 h x 6 doses) iii : jours 2, 3, 16 et 17 Trithérapie par voie intrathécale (ajustée en fonction de l'âge) : jours 1 et 22 VP-16 (100 mg/m ² /jour, voie intraveineuse) : jours 22-26 CPM (300 mg/m ² /jour, voie intraveineuse) : jours 22-26 MESNA (150 mg/m ² /jour, voie intraveineuse) : jours 22-26 G-CSF (5 µg/kg, voie sous-cutanée) : jours 27-36 ou jusqu'à ce que le NAN soit > 1 500 après le nadir C-Ara (3 g/m ² , toutes les 12 h, voie intraveineuse) : jours 43, 44 L-ASP (6 000 UI/m ² , voie intramusculaire) : jour 44
Traitement d'entretien (cycles de 8 semaines) Cycles 1-4	MTX (5 g/m ² sur 24 heures, voie intraveineuse) : jour 1 Leucovorine (75 mg/m ² à 36 heures, voie intraveineuse ; 15 mg/m ² , voie intraveineuse ou per os toutes les 6 h x 6 doses) iii : jours 2 et 3 Trithérapie par voie intrathécale (ajustée en fonction de l'âge) : jours 1 et 29 VCR (1,5 mg/m ² , voie intraveineuse) : jours 1, 29 DEX (6 mg/m ² /jour, per os) : jours 1-5 ; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /jour, per os) : jours 8-28 Méthotrexate (20 mg/m ² /semaine, per os) : jours 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m ² , voie intraveineuse) : jours 29-33 CPM (300 mg/m ² , voie intraveineuse) : jours 29-33 MESNA, voie intraveineuse, jours 29-33 G-CSF (5 µg/kg, voie sous-cutanée) : jours 34-43
Traitement d'entretien (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 tous les patients étant SNC3 au diagnostic VCR (1,5 mg/m ² /jour, voie intraveineuse) : jours 1, 29 DEX (6 mg/m ² /jour, per os) : jours 1-5 ; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /jour, per os) : jours 11-56 (interruption du 6-MP pendant les jours 6-10 de l'irradiation crânienne commençant le jour 1 du cycle 5. Instauration du 6-MP le premier jour après la fin de l'irradiation crânienne.) Méthotrexate (20 mg/m ² /semaine, per os) : jours 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Traitement d'entretien (cycles de 8 semaines) Cycles 6-12	VCR (1,5 mg/m ² /jour, voie intraveineuse) : jours 1, 29 DEX (6 mg/m ² /jour, per os) : jours 1-5 ; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /jour, per os) : jours 1-56 Méthotrexate (20 mg/m ² /semaine, per os) : jours 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

G-CSF = facteur stimulant les colonies de granulocytes, VP-16 = étoposide, MTX = méthotrexate, C-Ara = cytosine-arabinoside, CPM = cyclophosphamide, VCR = vincristine, DEX = dexaméthasone, DAUN = daunorubicine, 6-MP = 6-mercaptopurine, E.Coli L-ASP = L-asparaginase, PEG-ASP = PEG asparaginase, MESNA = 2-mercapto-éthane-sulfonate de sodium, iii = ou jusqu'à ce que les taux de MTX soient < 0,1 µM, q6h=toutes les 6 heures, Gy=Gray

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

LAL Ph+ en rechute ou réfractaire : lorsque l'imatinib a été utilisé en monothérapie chez des patients atteints d'une LAL Ph+ en rechute/réfractaire, un taux de réponse hématologique de 30% (taux de

réponse complète de 9%) et un taux de réponse cytogénétique majeure de 23% ont été observés chez 53 des 411 patients évaluable pour une réponse. (Il convient de 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 au sein de la population globale de 411 patients atteints d'une LAL Ph+ en rechute ou réfractaire était de 2,6 à 3,1 mois, avec une survie globale médiane située entre 4,9 et 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.

Etudes cliniques sur le SMD/SMP

L'expérience acquise avec l'imatinib dans le cadre de cette indication est très limitée et se base sur les taux de réponses hématologiques et cytogénétiques. Aucun essai clinique contrôlé démontrant un bénéfice clinique ou un meilleur taux de survie n'a été réalisé. Un essai clinique de phase II, multicentrique et mené en ouvert (étude B2225) a été réalisé pour tester l'imatinib dans diverses populations de patients souffrant de différentes maladies menaçant le pronostic vital, impliquant les protéines tyrosine kinases Abl, Kit, PDGFR. Cette étude comprenait 7 patients atteints d'un SMD/SMP et traités avec 400 mg d'imatinib par jour. Trois patients ont présenté une réponse hématologique complète (RHC) et un patient a présenté une réponse hématologique partielle (RHP). A la date de l'analyse d'origine, trois des quatre patients chez lesquels des réarrangements du gène du PDGFR ont été observés ont présenté une réponse hématologique (2 RHC et 1 RHP). L'âge de ces patients variait entre 20 et 72 ans.

Un registre observationnel (étude L2401) a été mis en place pour recueillir des données d'innocuité et d'efficacité à long terme chez des patients souffrant de néoplasmes myéloprolifératifs avec réarrangement du 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 (entre 100 et 400 mg) pendant une durée médiane de 7,2 ans (entre 0,1 et 12,7 ans). En raison de la nature observationnelle 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 ne présentaient aucune réponse, on a observé une réponse hématologique totale chez 20/23 patients (87 %), une réponse cytogénétique totale chez 9/23 patients (39,1 %) et une réponse moléculaire totale chez 11/23 patients (47,8 %). Lorsque le taux de réponse est calculé chez les patients avec au moins une évaluation valide, le taux de réponse hématologique, cytogénétique et moléculaire totale était respectivement de 20/22 (90,9 %), 9/9 (100 %) et 11/17 (64,7 %).

De plus, 24 patients supplémentaires présentant un SMD/SMP ont été rapportés dans 13 publications. 21 patients ont été traités avec 400 mg d'imatinib par jour, tandis que les 3 autres ont reçu des doses plus faibles. Chez onze patients, des réarrangements du gène du PDGFR ont été observés ; 9 d'entre eux ont présenté une RHC et 1 d'entre eux a présenté une RHP. L'âge de ces patients variait entre 2 et 79 ans. Dans une publication récente, des informations actualisées, obtenues auprès de 6 de ces 11 patients, ont révélé que tous ces patients demeuraient en rémission cytogénétique (32 à 38 mois). La même publication rapportait des informations sur le suivi à long terme de 12 patients atteints d'un SMD/SMP associé à des réarrangements du gène du PDGFR (dont 5 patients de l'étude clinique B2225). Ces patients ont reçu de 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. Onze patients ont atteint une RHC rapide ; dix d'entre eux ont présenté une résolution complète des anomalies cytogénétiques et une diminution ou une disparition des transcrits de fusion (mesurée par la technique RT-PCR). Les réponses hématologiques et cytogénétiques ont été respectivement maintenues sur une durée médiane de 49 mois (19 à 60 mois) et de 47 mois (16 à 59 mois). La survie globale est de 65 mois à compter du diagnostic (25 à 234 mois). L'administration de l'imatinib chez des patients sans translocation génétique n'a pas généralement entraîné d'améliorations.

Aucune étude clinique contrôlée n'a été réalisée chez les patients pédiatriques atteints d'un SMD/SMP. Cinq (5) cas de patients atteints d'un SMD/SMP associé à des réarrangements du gène du PDGFR ont été rapportés dans 4 publications. L'âge de ces patients variait entre 3 mois et 4 ans et

l'imatinib était administré à une posologie de 50 mg par jour ou une posologie 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.

Etudes cliniques sur le SHE/la LEC

Un essai clinique de phase II, multicentrique et mené en ouvert (étude B2225) a été mené pour tester l'imatinib dans diverses populations de patients souffrant de différentes maladies menaçant le pronostic vital, impliquant les protéines tyrosine kinases Abl, Kit, PDGFR. Dans le cadre de cette étude, 14 patients présentant un(e) SHE/LEC ont été traités avec 100 mg à 1 000 mg d'imatinib par jour. 162 patients supplémentaires atteints d'un(e) SHE/LEC, rapportés dans 35 publications (rapports de cas et études de série de cas), ont reçu de l'imatinib à une posologie allant de 75 à 800 mg par jour. Les anomalies cytogénétiques ont été évaluées chez 117 patients sur un total de 176 patients. Chez 61 de ces 117 patients, la protéine de fusion FIP1L1-PDGFR α a été identifiée. Quatre patients supplémentaires, atteints d'un SHE et rapportés dans 3 publications, ont testé positif pour la protéine FIP1L1-PDGFR α . Les 65 patients ayant testé positif pour la protéine de fusion FIP1L1-PDGFR α ont atteint une RHC maintenue pendant des mois (d'un mois ou plus à 44 mois ou plus, censurés à la date du rapport). Comme cela a été rapporté dans une publication récente, 21 de ces 65 patients ont également obtenu une rémission moléculaire complète avec un suivi médian de 28 mois (13 à 67 mois). L'âge de ces patients variait entre 25 et 72 ans. De plus, les investigateurs ont rapporté dans ces rapports de cas des améliorations de la symptomatologie et des dysfonctionnements d'autres organes. Des améliorations ont été observées au niveau des systèmes d'organes cardiaque, nerveux, cutané/sous-cutané, respiratoire/thoracique/médiastinal, musculo-squelettique/du tissu conjonctif/vasculaire et gastro-intestinal.

Aucune étude clinique contrôlée n'a été réalisée chez les patients pédiatriques atteints d'un(e) SHE/LEC. Trois (3) patients atteints d'un(e) SHE/LEC associé(e) à des réarrangements du gène du PDGFR ont été rapportés dans 3 publications. L'âge de ces patients variait entre 2 et 16 ans et l'imatinib était administré à une posologie de 300 mg/m² par jour ou à une posologie 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.

Etudes cliniques dans les GIST non résécables et/ou métastatiques

Une étude de Phase II, internationale, randomisée, en ouvert et non contrôlée a été conduite chez des patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes non résécables ou métastatiques. Dans cette étude, 147 patients ont été inclus et randomisés pour recevoir soit 400 mg soit 600 mg d'imatinib par jour par voie orale pour une durée pouvant atteindre 36 mois. Ces patients étaient âgés de 18 à 83 ans et ils avaient un diagnostic pathologique de GIST malignes Kit-positives, non résécables et/ou métastatiques. Le dosage immunohistochimique a été réalisé en routine avec des anticorps antiKit (A-4502, antisérum polyclonal de lapin, 1:100 ; DAKO Corporation, Carpinteria, CA) par la méthode utilisant le complexe peroxidase-biotine-avidine après marquage de l'antigène.

Le critère principal d'efficacité était basé sur les taux de réponses objectives. Les tumeurs devaient être mesurables pour 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 Meilleure réponse tumorale dans l'essai STIB2222 (GIST)

	Toutes les doses (n=147)	
	400 mg (n=73)	600 mg (n=74)
Meilleure réponse	n (%)	
Réponse complète	1(0.7)	
Réponse partielle	98 (66.7)	
Stabilisation de la maladie	23 (15.6)	
Progression de la maladie	18 (12.2)	
Non évaluable	5 (3.4)	

Aucune différence des taux de réponses n'a été observée entre les deux groupes de dose. Un nombre important de patients qui présentaient une stabilisation de la maladie au moment de l'analyse intermédiaire a atteint une réponse partielle après une durée plus longue de traitement (médiane de suivi de 31 mois). La durée médiane pour obtenir une réponse était de 13 semaines (95%IC 12–23). La durée médiane jusqu'à échec du traitement chez les répondeurs était de 122 semaines (95%IC 106–147) alors que pour la population totale de l'étude, elle était de 84 semaines (95%IC 71–109). La durée médiane de survie globale n'a pas été atteinte. Après un suivi de 36 mois l'estimation selon Kaplan-Meier du taux de survie est de 68%.

Dans les deux études cliniques (étude B2222 et étude intergroupe S0033), la dose quotidienne d'imatinib a été augmentée à 800 mg chez les patients qui progressaient aux plus faibles doses de 400 mg ou 600 mg par jour. Au total 103 patients ont eu une augmentation de doses à 800 mg : 6 patients ont atteint une réponse partielle et 21 une stabilisation de leur maladie après augmentation de la dose pour un bénéfice clinique global de 26%. Sur la base des données de tolérance disponibles, l'augmentation de dose quotidienne à 800 mg chez des patients progressant aux plus faibles doses de 400 mg ou 600 mg par jour ne semble pas affecter le profil de sécurité d'emploi d'imatinib.

Etudes cliniques dans le traitement adjuvant des GIST

Dans le cadre du traitement adjuvant, imatinib a été étudié dans une étude clinique de phase III multicentrique contrôlée menée en double aveugle versus placebo (Z9001) impliquant 773 patients. Leur âge était de 18 à 91 ans. Les patients inclus avaient eu un diagnostic histologique confirmé de GIST avec immunohistochimie positive pour Kit et une taille tumorale ≥ 3 cm au maximum, avec une résection complète de la masse tumorale dans les 14 à 70 jours précédents l'inclusion. Après la résection du GIST primaire, les patients étaient randomisés dans l'un des deux bras : imatinib à 400 mg/j ou le placebo correspondant pendant un an.

Le critère primaire de l'étude était la survie sans rechute, définie comme le délai entre la date de randomisation jusqu'à la date d'une rechute ou d'un décès quelle que soit la cause.

Imatinib a prolongé significativement la survie sans rechute, 75% des patients étaient sans rechute à 38 mois dans le groupe imatinib versus 20 mois dans le groupe placebo (95%ICs [30- non estimable] ; [14- non estimable], respectivement) : (hazard ratio = 0,398 [0,259-0,610], $p < 0.0001$). A un an la survie sans rechute globale était significativement meilleure pour imatinib (97,7%) versus placebo (82,3%), ($p < 0,0001$). Le risque de rechute était réduit de 89% approximativement par comparaison au placebo (hazard ratio = 0,113 [0,049-0,264]).

Le risque de rechute après chirurgie chez des patients atteints de GISTa été évalué rétrospectivement en fonction des facteurs pronostiques suivants : taille de la tumeur, index mitotique, localisation de la tumeur. Les valeurs de l'index mitotique étaient disponibles chez 556 patients sur les 713 patients de la population en intention de traiter (ITT). Les résultats de l'analyse en sous-groupes selon les classifications de risque NIH « United States National Institutes of Health » et AFIP « Armed Forces Institute of Pathology » sont présentés dans le Tableau 7. Aucun bénéfice n'a été observé dans les groupes à faible et très faible risque. Il n'a pas été observé de bénéfice sur la survie globale.

Tableau 7 Résumé des résultats de l'analyse de la survie sans rechute selon les classifications NIH et AFIP de l'étude Z9001

Critères de risque	Risque	% de patients	Nombre d'événements/nombre de patients imatinib vs placebo	Hazard ratio global (95% IC)*	Taux de survie sans rechute (%)	
					12 mois	24 mois
					imatinib vs placebo	imatinib vs placebo
NIH	Faible	29.5	0/86 vs. 2/90	N.E. 0.59 (0.17; 2.10)	100 vs. 98.7	100 vs. 95.5
	Intermédiaire	25.7	4/75 vs. 6/78		100 vs. 94.8	97.8 vs. 89.5

	Elevé	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
	Intermédiaire	24.6	2/70 vs. 11/67	0.16 (0.03; 0.70)	97.9 vs. 90.8	97.9 vs. 73.3
	Elevé	29.7	16/84 vs. 39/81	0.27 (0.15; 0.48)	98.7 vs. 56.1	79.9 vs. 41.5

*période complète de suivi ; NE – non estimable

Une seconde étude de phase III multicentrique, en ouvert (SSG XVIII/AIO), a comparé un traitement par imatinib 400 mg/jour pendant 12 mois à un traitement pendant 36 mois chez des patients après résection chirurgicale d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) présentant l'une des caractéristiques suivantes : diamètre de la tumeur > 5 cm et index mitotique > 5/50 HPF (high power fields) ; ou diamètre de la tumeur > 10 cm quelque soit l'index mitotique ou tumeur de toute taille avec un index mitotique > 10/50 HPF ou tumeur rompue dans la cavité péritonéale. Au total, 397 patients ont donné leur consentement pour participer à l'étude et ont été randomisés (199 patients dans le groupe de 12 mois de traitement et 198 patients dans le groupe de 36 mois de traitement), leur âge médian était de 61 ans (extrêmes : 22 et 84 ans). La durée médiane du suivi a été de 54 mois (depuis la date de la randomisation jusqu'à la date limite de recueil des données), avec un total de 83 mois entre le premier patient randomisé et la date limite de recueil des données.

Le critère primaire de l'étude était la survie sans rechute, définie comme le délai entre la date de randomisation jusqu'à la date d'une rechute ou d'un décès quelle que soit la cause.

Un traitement par imatinib sur une durée de 36 mois a prolongé significativement la survie sans rechute comparativement à un traitement de 12 mois (avec un hazard ratio (HR) global = 0,46 [0,32, 0,65], $p < 0,0001$) (Tableau 8, figure 1).

De plus, le traitement par imatinib pendant 36 mois a prolongé significativement la survie globale comparativement à un traitement de 12 mois (HR = 0,45 [0,22, 0,89], $p = 0,0187$) (Tableau 8, figure 2).

Un traitement de plus longue durée (> 36 mois) pourrait retarder la survenue de rechutes ultérieures ; cependant, l'impact de ces données sur la survie globale reste inconnu.

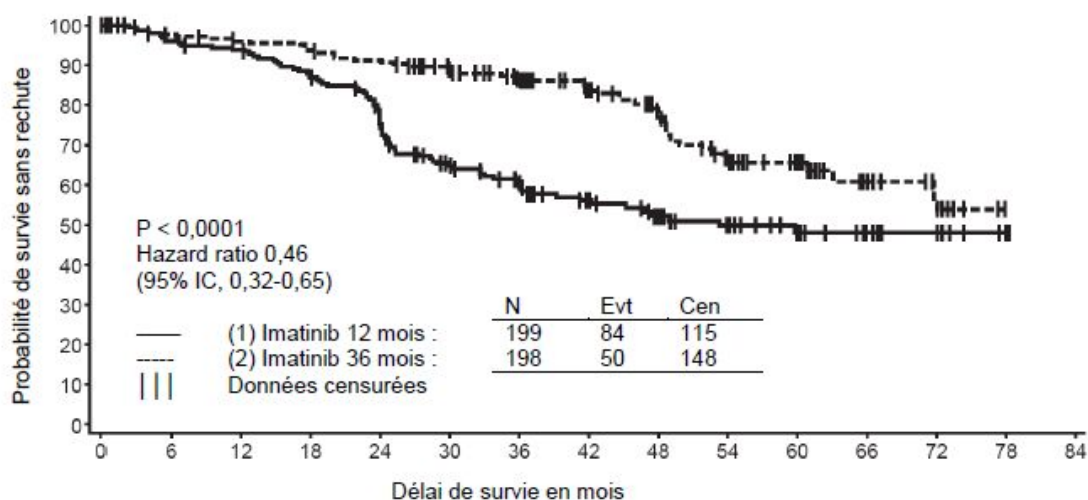
Le nombre total de décès a été de 25 dans le groupe de traitement de 12 mois et de 12 dans le groupe de traitement de 36 mois.

Un traitement par imatinib pendant 36 mois était supérieur à un traitement pendant 12 mois, selon l'analyse en ITT, c'est-à-dire en incluant la population entière de l'étude. Dans l'analyse planifiée par sous-groupes par type de mutation, chez les patients ayant des mutations de l'exon 11, le hazard ratio de la survie sans rechute était de 0,35 [95% IC : 0,22, 0,56] en faveur d'un traitement pendant 36 mois. On ne peut pas tirer de conclusion pour les autres sous-groupes ayant des mutations moins fréquentes en raison du faible nombre d'évènements observés.

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

	Groupe de traitement de 12 mois	Groupe de traitement de 36 mois
Survie sans rechute	% (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)

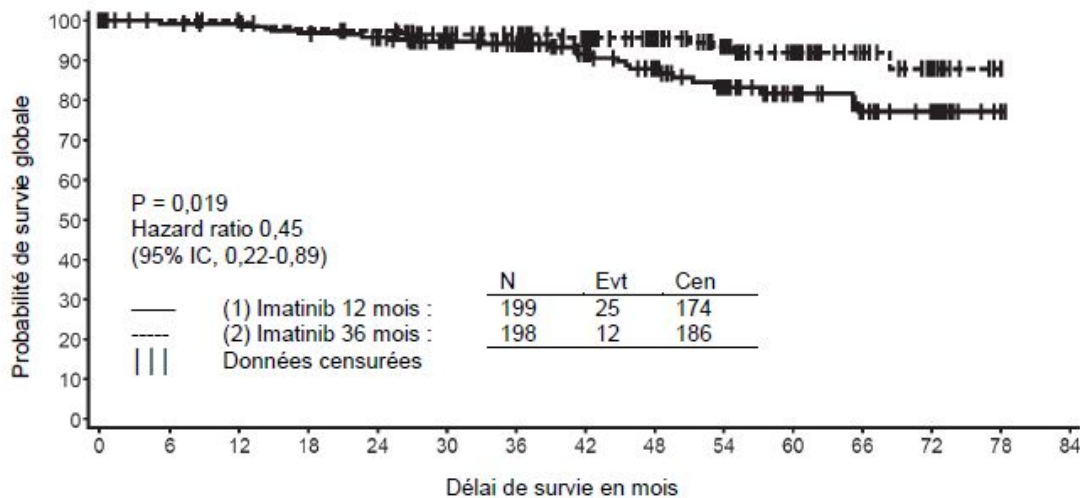
Figure 1 Estimations de Kaplan-Meier pour le critère principal d'évaluation : la survie sans rechute (population ITT)



Patients à risque : Evènements

(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 : Evènements

(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	

Il n'existe pas d'étude clinique contrôlée chez les patients pédiatriques atteints de GIST c-Kit positive. Dix-sept (17) cas de patients atteints de GIST (avec ou sans mutation de Kit ou PDGFR) ont été rapportés dans 7 publications. L'âge de ces patients allait de 8 à 18 ans et l'imatinib était administré en adjuvant et en situation métastatique à une posologie comprise entre 300 et 800 mg par jour. Les données confirmant les mutations c-Kit ou PDGFR manquaient chez la majorité des patients pédiatriques, ce qui a pu conduire à des résultats cliniques mitigés.

Etudes cliniques sur le DFSP

Une étude de phase II, multicentrique, en ouvert (étude B2225) a été réalisée auprès de 12 patients

atteints d'un DFSP, traité par imatinib à une dose journalière de 800 mg. L'âge des patients atteints par un DFSP variait entre 23 et 75 ; leur maladie était métastatique ou en rechute locale suite à une chirurgie de résection initiale et n'était pas considérée comme réactive à une chirurgie de résection 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 recrutés, 9 ont répondu ; 1 réponse complète et 8 réponses partielles ont été observées. Trois des répondeurs partiels étaient indemnes de maladie suite à la chirurgie. La durée médiane du traitement dans l'étude B2225 était de 6,2 mois, avec une durée maximale de 24,3 mois. 6 autres patients atteints d'un DFSP et traités par imatinib ont été rapportés dans 5 rapports de cas publiés ; leur âge variait entre 18 mois et 49 ans. Les patients adultes rapportés dans la littérature ont été traités par imatinib, soit à la posologie de 400 mg/jour (4 cas) ou de 800 mg/jour (1 cas). Cinq (5) patients ont répondu au traitement ; 3 réponses complètes et 2 réponses partielles ont été observées. La durée médiane du traitement dans la littérature variait entre 4 semaines et plus de 20 mois. La translocation t(17:22)[(q22:q13)] – ou son produit génique – était présente chez pratiquement tous les patients ayant répondu au traitement par imatinib.

Aucune étude clinique contrôlée n'a été réalisée chez les patients pédiatriques atteints d'un DFSP. Cinq (5) patients atteints d'un DFSP associé à des réarrangements du gène du PDGFR ont été rapportés dans 3 publications. L'âge de ces patients variait entre 0 et 14 ans et l'imatinib était administré à une posologie de 50 mg par jour ou à une posologie 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 le Jour 1, puis le Jour 7 ou le Jour 28, au moment où les concentrations plasmatiques ont atteint un état d'équilibre.

Absorption

La biodisponibilité absolue moyenne de l'imatinib est de 98%. Il existe une forte variabilité entre 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 médicament n'a pas été étudié.

Distribution

A des concentrations d'imatinib cliniquement pertinentes, la liaison aux protéines plasmatiques était environ de 95% sur la base des études *in vitro* ; la liaison se fait principalement à l'albumine et à l'alpha-glycoprotéine acide, et dans une faible mesure aux lipoprotéines.

Métabolisme

Chez l'homme, le principal métabolite circulant est le dérivé pipérazine N-déméthylé, qui présente une activité *in vitro* similaire à celle de la substance mère. L'ASC plasmatique de ce métabolite s'est avéré correspondre à seulement 16% de l'ASC de l'imatinib. La liaison aux protéines plasmatiques du métabolite N-déméthylé est semblable à celle de la substance mère.

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

Les résultats *in vitro* ont montré que le CYP3A4 est le principal enzyme du cytochrome P450 humain catalysant la biotransformation de l'imatinib. Parmi un éventail de médicaments éventuellement associés (acétaminophène, aciclovir, allopurinol, amphotéricine, cytarabine, érythromycine, fluconazole, hydroxyurée, norfloxacin, pénicilline V), seuls l'érythromycine (IC₅₀ 50 µM) 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 pour les CYP2C9, CYP2D6 et CYP3A4/5. Les valeurs de K_i étaient respectivement de 27, 7,5 et 7,9 μ mol/l dans les microsomes hépatiques humains. Les concentrations plasmatiques maximales de l'imatinib chez les patients sont de 2 à 4 μ mol/l ; par conséquent, une inhibition par le CYP2D6 et/ou le CYP3A4/5 du métabolisme de certains médicaments administrés en concomitance peut être possible. L'imatinib n'interfère pas avec la biotransformation du 5-fluorouracile, mais il inhibe le métabolisme du paclitaxel par inhibition compétitive du CYP2C8 ($K_i = 34,7 \mu$ M). Cette valeur de K_i est bien plus élevée que les taux plasmatiques d'imatinib prévisibles chez les patients ; par conséquent, aucune interaction n'est attendue en cas d'administration de l'imatinib en concomitance avec le 5-fluorouracile ou le paclitaxel.

Élimination

Sur la base de l'élimination d'un ou de plusieurs composés après l'administration d'une dose orale d'imatinib marqué au carbone 14, environ 81% de la dose est éliminée au bout de 7 jours (68% dans les fèces et 13% dans les urines). La forme inchangée de l'imatinib représente 25% de la dose (5% dans les urines, 20% dans les fèces), le reste étant des métabolites.

Pharmacocinétique plasmatique

Suite à l'administration par voie orale chez des volontaires sains, la demi-vie était d'environ 18 heures, ce qui suggère que le dosage approprié se constitue d'une seule dose par jour. 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 des patients atteints de GIST

Chez des patients atteints de GIST, l'exposition à l'état d'équilibre était 1,5 fois supérieure à celle observée à la même dose (400 mg/jour) chez des patients atteints de LMC. Sur la base d'une analyse préliminaire de pharmacocinétique de population de patients atteints de GIST, on a identifié 3 variables (albumine, taux de globules blancs et bilirubine) qui présentaient une relation statistiquement significative avec la pharmacocinétique de l'imatinib. Des valeurs diminuées de l'albumine étaient associées à une diminution de la clairance (Cl/f) et les valeurs plus élevées du taux de globules blancs étaient associées à une réduction de la Cl/f. Toutefois, ces associations n'étaient pas suffisantes pour justifier un ajustement des doses. Dans cette population de patients, la présence de métastases hépatiques pourrait potentiellement conduire à une insuffisance hépatique et à une diminution du métabolisme.

Pharmacocinétique de population

Une analyse de la pharmacocinétique de population, réalisée auprès de patients atteints d'une LMC, a montré une légère influence de l'âge sur le volume de distribution (augmentation de 12% chez les patients de plus de 65 ans). Cette variation n'est toutefois pas cliniquement significative. L'effet du poids corporel sur la clairance de l'imatinib est tel que pour un patient pesant 50 kg, on s'attend à ce que la clairance moyenne soit de 8,5 l/h, contre 11,8 l/h pour un patient pesant 100 kg. Ces variations ne sont pas considérées comme suffisantes pour justifier un ajustement posologique en fonction du poids corporel en kg. Le sexe n'a aucune influence sur les paramètres cinétiques de l'imatinib.

Pharmacocinétique chez les enfants

Comme chez l'adulte, l'imatinib a été rapidement absorbé suite à une administration orale chez les patients pédiatriques, au cours d'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 la même exposition au médicament, respectivement aux doses de 400 mg et 600 mg chez les patients adultes. La comparaison de l'ASC₍₀₋₂₄₎ le Jour 8 et le Jour 1 pour une dose de 340 mg/m²/jour a révélé une accumulation du médicament 1,7 fois plus

importante à la suite de prises uniques quotidiennes itératives.

Une analyse poolée de données pharmacocinétiques recueillies auprès d'enfants atteints d'affections hématologiques (LMC, LAL Ph+ ou autres affections hématologiques traitées par imatinib) ont montré que la clairance de l'imatinib croît avec une augmentation de la surface corporelle (SC). Après la correction de l'effet de la SC, d'autres données démographiques telles que l'âge, le poids corporel et l'indice de masse corporelle n'ont eu aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition à l'imatinib. L'analyse a confirmé que l'exposition à l'imatinib chez les patients pédiatriques 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 patients adultes ayant reçu 400 mg ou 600 mg d'imatinib, une fois par jour.

Altération des fonctions organiques

L'imatinib et ses métabolites ne sont pas excrétés de façon significative par les reins. Les patients ayant une altération légère et modérée de la fonction rénale semblent présenter une exposition plasmatique plus élevée que chez les patients dont la fonction rénale est normale. L'augmentation est environ 1,5 à 2 fois plus importante, ce qui correspond à une élévation de 1,5 fois le taux plasmatique d'AGP, à laquelle l'imatinib est fortement lié. La clairance de l'imatinib libre est probablement la même chez les patients ayant une insuffisance rénale que chez les patients dont la fonction rénale est normale, puisque l'excrétion rénale représente une voie d'élimination mineure de l'imatinib (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Le profil d'innocuité 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, de triglycérides, de protéines totales et d'albumine ont été observées chez les deux espèces. Aucune modification histopathologique n'a été mise en évidence sur le foie du rat. Une toxicité hépatique sévère a été observée chez des chiens traités pendant 2 semaines, avec une élévation des taux d'enzymes hépatiques, une nécrose hépatocellulaire, une nécrose des canaux biliaires et une hyperplasie des canaux biliaires.

Une toxicité rénale a été observée chez des singes traités pendant 2 semaines, avec une minéralisation et une dilatation focales des tubules rénaux et une néphrose tubulaire. Une augmentation de l'azote uréique sanguin et de la créatinine a été observée chez plusieurs de ces animaux. Chez les rats, une hyperplasie de l'épithélium transitionnel dans la papille rénale et dans la vessie a été observée à des doses supérieures ou égales à 6 mg/kg dans l'étude de 13 semaines, sans modifications des paramètres urinaires et sériques. Une augmentation du nombre d'infections opportunistes a été observée avec le traitement chronique par imatinib.

Dans une étude de 39 semaines réalisée chez le singe, aucune dose dépourvue d'effet indésirable observable (NOAEL) n'a pu être définie avec la plus faible dose de 15 mg/kg, correspondant environ à un tiers de la dose maximale de 800 mg chez l'humain, 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 lorsqu'il a été testé sur des cellules bactériennes *in vitro* (test d'Ames), dans un test sur des cellules de mammifères *in vitro* (lymphome de souris) et dans un test sur des micronoyaux de rat *in vivo*. Toutefois, des effets génotoxiques positifs ont été obtenus avec l'imatinib dans un test de clastogénèse (aberration chromosomique) sur des cellules de mammifères *in vitro* (cellules ovariennes de hamster de Chine) 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 la fertilité, chez le rat mâle traité pendant 70 jours avant l'accouplement, le poids des testicules et de l'épididyme, ainsi que le pourcentage de mobilité des spermatozoïdes ont diminué à la dose de 60 mg/kg, environ équivalente à la dose clinique maximale de 800 mg par jour, basée sur la surface corporelle. Cette observation n'a pas été faite à des doses inférieures ou égales à 20 mg/kg. Une réduction légère à modérée de la spermatogénèse a aussi été observée chez le chien à des doses orales supérieures ou égales à 30 mg/kg. Chez des rats femelles traitées pendant 14 jours avant l'accouplement et jusqu'au 6^e jour de gestation, aucun effet n'a été observé sur l'accouplement ou sur le nombre de femelles gestantes. A la dose de 60 mg/kg, les rats femelles ont présenté une perte fœtale significative suite à l'implantation et le nombre de fœtus vivants était fortement réduit. Cette observation n'a pas été faite à des doses inférieures ou égales à 20 mg/kg.

Dans le cadre d'une étude sur le développement prénatal et post-natal du rat, des pertes vaginales rouges ont été observées dans le groupe traité, par voie orale, à une posologie de 45 mg/kg/jour au 14 ou 15^e jour de gestation. A la même dose, le nombre de ratons mort-nés ou décédant au cours des 4 premiers jours de la période 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'a pas été affectée alors qu'un nombre accru de résorptions fœtales et une diminution du nombre de fœtus viables ont été observés à 45 mg/kg/jour. La dose sans effet observable (NOEL) pour les mères et la génération F1 était de 15 mg/kg/jour (soit un quart de la dose maximale de 800 mg pour l'humain).

L'imatinib est tératogène chez les rats lorsqu'il est administré au cours de l'organogénèse à des doses supérieures ou égales à 100 mg/kg, environ équivalentes à la dose clinique maximale de 800 mg par jour, basée sur la surface corporelle. Les effets tératogènes observés comprennent les suivants : 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 inférieures ou égales à 30 mg/kg.

Dans le cadre d'une étude de toxicité sur le développement du rat juvénile (jours 10 à 70 de la période du post-partum), aucun nouvel organe cible n'a été identifié en plus des 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 environ 0,3 à 2 fois l'exposition pédiatrique moyenne, à la plus haute dose recommandée de 340 mg/m². De plus, des décès chez les animaux juvéniles (autour de la phase de sevrage) ont été observés à environ 2 fois l'exposition pédiatrique moyenne, à la plus haute dose recommandée de 340 mg/m².

Dans une étude de la carcinogénicité, réalisée chez le rat sur une période de 2 ans, au cours de laquelle l'imatinib a été administré à la dose de 15, 30 et 60 mg/kg/jour, une réduction statistiquement significative de la longévité a été observée chez les mâles à la dose de 60 mg/kg/jour et chez les femelles à une dose supérieure ou égale à 30 mg/kg/jour. L'examen histopathologique des descendants a mis en évidence des cardiomyopathies (pour les deux sexes), des néphropathies chroniques en progression (chez les femelles) et des papillomes des glandes préputiales comme cause principale de décès ou de sacrifice. 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 non glandulaire.

Des papillomes/carcinomes des glandes préputiales et clitoridiennes ont été observés à partir des doses

de 30 mg/kg/jour représentant environ 0,5 ou 0,3 fois l'exposition journalière (basée sur l'ASC) chez l'humain traité par une dose de 400 mg/jour ou 800 mg/jour respectivement et 0,4 fois l'exposition journalière (basée sur l'ASC) chez l'enfant traité par une dose de 340 mg/m²/jour. La dose sans effet observable (NOEL) était de 15 mg/kg/jour. 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 non glandulaire ont été observés à la dose de 60 mg/kg/jour, ce qui représente environ 1,7 ou 1 fois l'exposition journalière (basée sur l'ASC) chez l'humain traité par une dose de 400 mg/jour ou 800 mg/jour respectivement et 1,2 fois l'exposition journalière (basée sur l'ASC) chez l'enfant traité par une dose de 340 mg/m²/jour. La dose sans effet observable (NOEL) était de 30 mg/kg/jour.

Le mécanisme et la pertinence de ces résultats, issus de l'étude de la carcinogénicité chez le rat, ne sont pas encore clarifiés pour l'humain.

Des lésions non-néoplasiques qui n'avaient pas été identifiées au cours d'études précliniques antérieures, ont été observées au niveau du système cardiovasculaire, du pancréas, des glandes endocrines et des dents. Les modifications les plus importantes comprenaient une hypertrophie et une dilatation cardiaque, entraînant des signes d'insuffisance cardiaque.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :
Cellulose microcristalline
Crospovidone (type A)
Hypromellose
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre

Pelliculage du comprimé :
Oxyde de fer rouge (E 172)
Oxyde de fer jaune (E 172)
Macrogol 4 000
Talc
Hypromellose

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés sont conditionnés dans des plaquettes en PVC/aluminium ou des plaquettes en PVC/PE/PVDC/aluminium et sont insérés dans une boîte.

Présentations :

Imatinib Sandoz 100 mg comprimés pelliculés
20, 30, 50, 60, 80, 90 et 120 comprimés pelliculés

Imatinib Sandoz 400 mg comprimés pelliculés
10, 30, 50, 60, 80 et 90 comprimés pelliculés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Imatinib Sandoz 100 mg comprimés pelliculés : BE483715
Imatinib Sandoz 400 mg comprimés pelliculés : BE483724

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 9 décembre 2015
Date de dernier renouvellement : 3 juillet 2020

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 08/2022