

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Imatinib EG 100 mg gélules

Imatinib EG 400 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 100 mg d'imatinib (sous forme de mésylate).

Chaque gélule contient 400 mg d'imatinib (sous forme de mésylate).

Excipient à effet notoire:

Chaque gélule contient 0,23 mg de sodium

Chaque gélule contient 0,25 mg de sodium

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules.

Gélule de taille 1 (longueur: 19,4 mm / diamètre: 6,91 mm), dotée d'une coiffe orange claire et d'un corps orange clair, portant la mention imprimée « 100 mg » en encre noire.

La gélule contient une poudre jaune pâle.

Gélule de taille 00 (longueur: 23,3 mm / diamètre: 8,53 mm), dotée d'une coiffe orange opaque et d'un corps orange opaque, portant la mention imprimée « 400 mg » en encre noire.

La gélule contient une poudre jaune pâle.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

L'imatinib est indiquée dans le traitement:

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

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

L'imatinib est indiqué pour :

- le traitement des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) 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 GIST Kit (CD117) positive. Les patients qui présentent un faible ou très faible risque de récurrence ne doivent pas recevoir de traitement adjuvant.
- le traitement des patients adultes atteints de dermatofibrosarcome protuberans (DFSP) non résecable et des patients adultes atteints de DFSP récidivant et/ou métastatique non éligibles pour un traitement chirurgical.

Chez l'adulte et l'enfant, l'efficacité de l'imatinib est basée sur les taux de réponses hématologiques et cytogénétiques globales et la survie sans progression dans la LMC, sur les taux de réponses hématologique et cytogénétique des LLA Ph+ et des SMD/SMP, sur les taux de réponses hématologiques des SHE/LCE et sur les taux de réponses objectives des patients adultes dans les GIST non résecables et/ou métastatiques et les DFSP, et sur la survie sans récurrence dans le traitement adjuvant des GIST. L'expérience avec l'imatinib chez les patients atteints de SMD/SMP associés à des réarrangements du gène du PDGFR est très limitée (voir rubrique 5.1). Sauf pour la LMC en phase chronique de diagnostic récent, il n'existe pas d'étude clinique contrôlée démontrant un bénéfice clinique ou un allongement de la durée de vie pour ces maladies.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par un médecin ayant l'expérience du traitement des hémopathies malignes ou des sarcomes malins, selon le cas.

Posologie

Posologie dans la LMC chez le patient adulte

Chez les patients atteints d'une LMC en phase chronique, la posologie recommandée d'imatinib est de 400 mg/jour. La LMC en phase chronique est définie par la présence de tous les critères suivants : < 15 % de blastes dans le sang et la moelle osseuse, < 20 % de basophiles dans le sang périphérique, plaquettes > 100 x 10⁹/l.

Chez les patients adultes en phase accélérée, la posologie recommandée d'imatinib est de 600 mg/jour. La phase accélérée est définie par la présence d'un des critères suivants : ≥ 15 % mais < 30 % de blastes dans le sang ou la moelle osseuse, ≥ 30 % de blastes plus promyélocytes dans le sang ou la moelle osseuse (à condition que < 30 % de blastes), ≥ 20 % de basophiles dans le sang périphérique, plaquettes < 100 x 10⁹/l, indépendamment de la thérapie.

La posologie recommandée d'imatinib est de 600 mg/jour chez les patients adultes en crise blastique. La crise blastique se définit par la présence de blastes ≥ 30 % dans le sang ou la moelle osseuse ou par un envahissement extramédullaire autre qu'une hépatosplénomégalie.

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

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

Posologie dans la LMC chez les enfants

Chez l'enfant, la posologie sera établie en fonction de la surface corporelle (mg/m^2). La dose quotidienne recommandée chez l'enfant est de $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ dans la LMC en phase chronique et dans la LMC en phase avancée (sans dépasser une dose totale de 800 mg). Le traitement peut être administré en une prise quotidienne, ou être réparti sur deux prises - une prise le matin et une le soir. Ces recommandations posologiques reposent actuellement sur un faible nombre d'enfants (voir rubriques 5.1 et 5.2). On ne dispose d'aucune donnée chez l'enfant de moins de 2 ans.

Une augmentation posologique de $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ jusqu'à $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ par jour (sans dépasser la dose totale de 800 mg) peut être envisagée chez l'enfant en l'absence d'effets indésirables graves et de neutropénie ou thrombopénie sévères non liées à la leucémie dans les circonstances suivantes: progression de la maladie (à n'importe quel moment); absence de réponse hématologique satisfaisante après au moins 3 mois de traitement; absence de réponse cytogénétique après 12 mois de traitement; ou perte d'une réponse hématologique et/ou cytogénétique obtenue antérieurement. Les patients doivent être surveillés étroitement après une augmentation de la dose, compte tenu du risque d'incidence accrue des effets indésirables à plus fortes doses.

Posologie pour les LLA Ph^+ chez les patients adultes

La posologie recommandée d'imatinib est de $600 \text{ mg}/\text{jour}$ chez les patients adultes atteints de LLA Ph^+ . Toutes les phases du traitement doivent être supervisées par des hématologues spécialisés dans la prise en charge de cette maladie.

Schéma thérapeutique: Sur la base des données existantes, l'imatinib s'est montré efficace et sûr lorsqu'il est administré à $600 \text{ mg}/\text{jour}$ en association avec une chimiothérapie d'induction, de consolidation et d'entretien chez les patients adultes présentant une LLA Ph^+ nouvellement diagnostiquée (voir rubrique 5.1). La durée de traitement par imatinib peut varier en fonction du traitement appliqué, mais les traitements prolongés par imatinib ont généralement produit de meilleurs résultats.

Chez les patients adultes atteints de LLA Ph^+ en rechute ou réfractaire, une monothérapie par imatinib à la dose de $600 \text{ mg}/\text{jour}$ est sûre, efficace et peut être poursuivie jusqu'à la progression de la maladie.

Posologie chez les enfants atteints de LLA Ph^+

Chez les enfants, la posologie doit être déterminée en fonction de la surface corporelle (mg/m^2). La dose recommandée chez les enfants atteints de LLA Ph^+ est de $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ par jour (sans dépasser une dose totale de 600 mg).

Posologie dans les SMD/SMP

La posologie recommandée d'imatinib est de $400 \text{ mg}/\text{jour}$ chez les patients adultes atteints de SMD/SMP.

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

Posologie dans les SHE/LCE

La posologie recommandée d'imatinib est de $100 \text{ mg}/\text{jour}$ chez les patients adultes atteints de SHE/LCE.

Une augmentation de dose de 100 mg à 400 mg peut être envisagée si les évaluations indiquent une réponse insuffisante au traitement et en l'absence d'effets indésirables.

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

Posologie dans les GIST

La posologie recommandée d'imatinib est de $400 \text{ mg}/\text{jour}$ chez les patients adultes atteints de GIST malignes non résécables et/ou métastatiques.

On dispose de données limitées 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 (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 (de 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 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 dans les DFSP

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

Ajustement de la posologie en cas d'effets indésirables

Effets indésirables extra-hématologiques

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

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

Effets indésirables hématologiques

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

Ajustements de posologie en cas de neutropénie et de thrombopénie:

SHE/LCE (dose initiale de 100 mg)	NAN $< 1,0 \times 10^9/l$ et/ou taux de plaquettes $< 50 \times 10^9/l$.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Arrêter l'imatinib jusqu'à obtenir un NAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ et un taux de plaquettes $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Reprendre le traitement par imatinib à la dose antérieure (c'est à dire avant l'effet indésirable sévère).
LMC en phase chronique, SMD/SMP et GIST (dose initiale de 400 mg) SHE/LCE (à la dose de 400 mg)	NAN $< 1,0 \times 10^9/l$ et/ou taux de plaquettes $< 50 \times 10^9/l$.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Arrêter l'imatinib jusqu'à obtenir un NAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ et un taux de plaquettes $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Reprendre le traitement par imatinib à la dose antérieure (c'est à dire avant l'effet indésirable sévère). 3. En cas de récurrence de NAN $< 1,0 \times 10^9/l$ et/ou un taux de plaquettes $< 50 \times 10^9/l$, répéter l'étape 1 puis reprendre l'imatinib à la dose réduite de 300 mg.
LMC en phase chronique en pédiatrie (à la dose de 340 mg/m ²)	NAN $< 1,0 \times 10^9/l$ et/ou taux de plaquettes $< 50 \times 10^9/l$.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Arrêter l'imatinib jusqu'à obtenir un NAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ et un taux de plaquettes $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Reprendre le traitement par imatinib à la dose antérieure (c'est à dire avant l'effet indésirable sévère). 3. En cas de récurrence de NAN $< 1,0 \times 10^9/l$

		et/ou de plaquettes $< 50 \times 10^9/l$, répéter l'étape 1 puis reprendre l'imatinib à la dose réduite de 260 mg/m ² .
LMC en phase accélérée et en crise blastique et LLA Ph ⁺ (dose initiale de 600 mg)	^a NAN $< 0,5 \times 10^9/l$ et/ou taux de plaquettes $< 10 \times 10^9/l$.	<ol style="list-style-type: none"> Vérifier si la cytopénie est imputable à la leucémie (ponction ou biopsie médullaire). Si la cytopénie n'est pas imputable à la leucémie, diminuer la dose d'imatinib à 400 mg. Si la cytopénie persiste pendant 2 semaines, diminuer encore la dose à 300 mg. Si la cytopénie persiste pendant 4 semaines et n'est toujours pas imputable à la leucémie, arrêter l'imatinib jusqu'à obtenir un NAN $\geq 1 \times 10^9/l$ et un taux de plaquettes $\geq 20 \times 10^9/l$, puis reprendre le traitement à la dose de 300 mg.
LMC en phase accélérée et crise blastique en pédiatrie (dose initiale de 340 mg/m ²)	^a NAN $< 0,5 \times 10^9/l$ et/ou taux de plaquettes $< 10 \times 10^9/l$.	<ol style="list-style-type: none"> Vérifier si la cytopénie est imputable à la leucémie (ponction ou biopsie médullaire). Si la cytopénie n'est pas imputable à la leucémie, diminuer la dose d'imatinib à 260 mg/m². Si la cytopénie persiste pendant 2 semaines, diminuer encore la dose à 200 mg/m². Si la cytopénie persiste pendant 4 semaines et n'est toujours pas imputable à la leucémie, arrêter l'imatinib jusqu'à obtenir un NAN $\geq 1 \times 10^9/l$ et un taux de plaquettes $\geq 20 \times 10^9/l$, puis reprendre le traitement à la dose de 200 mg/m².
DFSP (à la dose de 800 mg)	NAN $< 1,0 \times 10^9/l$ et/ou taux de plaquettes $< 50 \times 10^9/l$.	<ol style="list-style-type: none"> Arrêter l'imatinib jusqu'à obtenir un NAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ et un taux de plaquettes $\geq 75 \times 10^9/l$. Reprendre le traitement par imatinib à la dose de 600 mg. En cas de récurrence de NAN $< 1,0 \times 10^9/l$ et/ou de plaquettes $< 50 \times 10^9/l$, répéter l'étape 1 puis reprendre l'imatinib à la dose réduite de 400 mg.
<p>NAN = nombre absolu de neutrophiles ^a survenant après au moins 1 mois de traitement</p>		

Populations particulières

Population pédiatrique

On ne dispose d'aucune donnée chez l'enfant de moins de 2 ans atteint de LMC et chez l'enfant de moins de 1 an atteint de LLA Ph⁺ (voir rubrique 5.1). Les données sont très limitées chez l'enfant atteint de SMD/SMP, de DFSP, de GIST et de SHE/LCE.

La sécurité et l'efficacité de l'imatinib chez les enfants âgés de moins de 18 ans atteints de SMD/SMP, de DFSP, de GIST et de SHE/LCE n'ont pas été établies dans le cadre d'études cliniques. Les données publiées actuellement disponibles sont résumées à 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 légère, modérée ou sévère de la fonction hépatique doivent être traités à la dose minimale recommandée de 400 mg par jour. La dose peut être réduite si elle est mal tolérée (voir rubrique 4.4, 4.8 et 5.2).

Classification des altérations hépatiques:

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

LSN = Limite supérieure de la normale, selon le laboratoire

ASAT = aspartate aminotransférase

Insuffisance rénale

Les patients qui présentent une altération de la fonction rénale ou sont sous dialyse doivent recevoir comme dose initiale la dose minimale recommandée, à savoir 400 mg par jour. Toutefois, la prudence est recommandée chez ces patients. La dose peut être réduite si elle est mal tolérée. Si elle est tolérée, la dose peut être augmentée en l'absence d'efficacité (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Patients âgés

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

Mode d'administration

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

Pour les patients (enfants) incapables d'avaler les gélules, leur contenu peut être dilué dans un verre d'eau plate ou de jus de pomme. Les études effectuées chez l'animal ayant montré une toxicité sur la reproduction, et le risque potentiel pour le fœtus humain étant inconnu, les femmes en âge de procréer qui ouvrent les gélules seront invitées à manipuler leur contenu avec prudence et à éviter tout contact avec la peau/yeux et toute inhalation du produit (voir rubrique 4.6). Se laver immédiatement les mains après manipulation de gélules ouvertes.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Lorsque l'imatinib est co-administré avec d'autres médicaments, des interactions médicamenteuses sont possibles. La prudence est requise lorsque l'imatinib est utilisé avec des inhibiteurs de protéase, des antifongiques azolés, certains macrolides (voir rubrique 4.5), des substrats du CYP3A4 ayant un index thérapeutique étroit (par ex. ciclosporine, pimozide, tacrolimus, sirolimus, ergotamine, diergotamine, fentanyl, alfentanil, terfénadine, bortézomib, docétaxel, quinidine) ou avec la warfarine et d'autres dérivés coumariniques (voir rubrique 4.5).

L'utilisation concomitante d'imatinib et de médicaments inducteurs du CYP3A4 (p. ex. dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, ou millepertuis (*Hypericum perforatum*)), peut réduire significativement l'exposition systémique à l'imatinib, ce qui augmente potentiellement le risque d'échec thérapeutique. Par conséquent, l'utilisation concomitante d'imatinib avec des inducteurs puissants 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 un traitement substitutif par lévothyroxine (voir rubrique 4.5). Les taux de thyroïdostimuline (TSH) doivent être étroitement surveillés chez ces patients.

Hépatotoxicité

Le métabolisme de l'imatinib est principalement hépatique, et seulement 13 % de l'excrétion se fait par voie rénale. Chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique (légère, modérée ou sévère), la numération formule sanguine (sang périphérique) et les enzymes hépatiques doivent être étroitement surveillées (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2). Il est à noter que les patients atteints de GIST peuvent présenter des métastases hépatiques susceptibles d'entraîner une insuffisance hépatique.

Des cas d'altérations de la fonction hépatique, y compris des cas d'insuffisance hépatique et de nécrose hépatique, ont été observés avec l'imatinib. Lorsque l'imatinib est associé à des chimiothérapies à fortes doses, une augmentation des réactions hépatiques graves a été mise en évidence. Une surveillance étroite de la fonction hépatique est recommandée lorsque l'imatinib est associé à une chimiothérapie connue pour induire une altération de la fonction hépatique (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Rétention hydrique

Des cas de rétention hydrique sévère (épanchement pleural, œdème, œdème pulmonaire, ascite, œdème superficiel) ont été décrits chez environ 2,5 % des patients ayant reçu un diagnostic récent de LMC et traités par imatinib. Il est donc fortement recommandé de peser régulièrement les patients. Une prise de poids rapide et inattendue devra faire l'objet d'un examen plus approfondi et, si nécessaire, un traitement symptomatique sera instauré et des mesures thérapeutiques seront adoptées. Dans les études cliniques, l'incidence de ces effets indésirables était augmentée chez les patients âgés ainsi que chez ceux ayant des antécédents de pathologies cardiaques. La prudence est donc recommandée chez les patients présentant une dysfonction cardiaque.

Patients présentant des pathologies cardiaques

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

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

Les syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs associés à des réarrangements du gène du récepteur PDGF 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 seront donc envisagés chez les patients atteints de SHE/LCE et chez ceux atteints de SMD/SMP associés à des taux élevés d'éosinophiles, et ce avant l'administration de l'imatinib. Si l'un de ces examens met en évidence des anomalies, le suivi par un cardiologue et l'administration prophylactique d'une

corticothérapie systémique (1-2 mg/kg) pendant une à deux semaines en association avec l'imatinib devront être envisagés lors de l'instauration du traitement.

Hémorragies gastro-intestinales

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

De plus, une ectasie vasculaire antrale gastrique (GAVE), une cause rare d'hémorragie gastro-intestinale, a été rapportée après la mise sur le marché chez des patients souffrant de LMC, de LLA et d'autres maladies (voir rubrique 4.8). Si nécessaire, l'interruption du traitement par imatinib doit être envisagée.

Syndrome de lyse tumorale

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

Réactivation de l'hépatite B

Une réactivation de l'hépatite B est survenue chez des porteurs chroniques de ce virus après que ces patients aient reçu des inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL. Certains cas ont donné lieu à une insuffisance hépatique aiguë ou à une hépatite fulminante, conduisant à une transplantation hépatique ou à une issue fatale.

Les patients doivent être testés pour détecter toute infection par le VHB avant d'instaurer le traitement par imatinib. Consulter des spécialistes des hépatites et du traitement de l'hépatite B avant d'instaurer le traitement chez les patients présentant une sérologie positive pour l'hépatite B (notamment ceux ayant une maladie active) et chez les patients ayant obtenu un résultat positif au test de dépistage de l'infection par l'hépatite B durant le traitement. Les patients porteurs du VHB qui ont besoin d'un traitement par imatinib doivent être étroitement surveillés pour détecter les signes et symptômes d'une infection active par le VHB tout au long du traitement et pendant plusieurs mois après la fin du traitement (voir rubrique 4.8).

Phototoxicité

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

Microangiopathies thrombotiques

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 anti-ADAMTS13 est élevé conjointement à une activité ADAMTS13 faible, le traitement par imatinib ne doit pas être repris.

Tests de laboratoire

Une formule sanguine complète doit être effectuée régulièrement pendant le traitement par imatinib. Chez les patients atteints de LMC, l'imatinib a été associé à une neutropénie ou une thrombopénie. Cependant, la survenue de ces cytopénies est vraisemblablement liée au stade de la maladie traitée:

elles ont été plus fréquemment retrouvées chez les patients en phase accélérée ou en crise blastique que chez ceux en phase chronique de la LMC. Le traitement par imatinib peut alors être interrompu ou la dose réduite, selon les recommandations de la rubrique 4.2.

La fonction hépatique (transaminases, bilirubine, phosphatases alcalines) doit faire l'objet d'une surveillance régulière chez les patients traités par imatinib.

Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, l'exposition plasmatique à l'imatinib semble être supérieure à celle des patients présentant une fonction rénale normale, probablement en raison du fait que ces patients présentent des taux plasmatiques élevés de l'alpha-glycoprotéine acide (AGP), une protéine plasmatique liée à l'imatinib. Les patients présentant une insuffisance rénale doivent recevoir la dose initiale minimale. Les patients présentant une insuffisance rénale sévère doivent être traités avec prudence. La dose peut être réduite si elle n'est pas bien tolérée (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Le traitement de longue durée par imatinib peut être associé à une détérioration cliniquement significative de la fonction rénale. La fonction rénale doit donc être évaluée avant le début du traitement par imatinib et étroitement surveillée pendant le traitement, avec une attention particulière accordée aux patients ayant des facteurs de risque de dysfonction rénale. Si une dysfonction rénale est observée, on prescrira une prise en charge et un traitement appropriés conformément aux recommandations thérapeutiques standard en vigueur.

Population pédiatrique

Des cas de retard de croissance ont été rapportés chez les enfants et 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. Une surveillance étroite de la croissance chez les enfants traités par imatinib est recommandée (voir rubrique 4.8).

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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 (p. ex. inhibiteurs de protéase tels qu'indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir, télaprévir, nelfinavir, bocéprévir ; antifongiques azolés tels que kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole ; certains macrolides tels qu'érythromycine, clarithromycine et télichromycine) sont susceptibles de diminuer le métabolisme d'imatinib et donc d'augmenter ses concentrations plasmatiques. Une augmentation significative de l'exposition systémique à l'imatinib (la valeur moyenne de la C_{max} et de l'ASC a augmenté respectivement de 26 % et 40 %) a été observée chez des sujets sains lors de la co-administration d'une dose unique de kétoconazole (un inhibiteur du CYP3A4). La prudence est requise lorsque l'imatinib est administré avec des inhibiteurs du CYP3A4.

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

Les substances agissant comme inducteurs de l'activité du CYP3A4 p. ex. dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, fosphénytoïne, primidone ou millepertuis (*Hypericum perforatum*) sont susceptibles de réduire significativement l'exposition systémique à l'imatinib, ce qui accroît potentiellement le risque d'échec thérapeutique. Un traitement préalable par 600 mg de rifampicine à doses multiples, suivi d'une dose unique de 400 mg d'imatinib, a induit une diminution de la C_{max} et de l'ASC_(0-∞) d'au moins 54 % et 74 %, par rapport à leurs valeurs respectives sans traitement par rifampicine. Des résultats similaires ont été observés chez des patients atteints de gliomes malins traités par imatinib et recevant un traitement concomitant par des antiépileptiques inducteurs enzymatiques, tels que la carbamazépine, l'oxcarbazépine et la phénytoïne. L'ASC

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

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

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

En raison du risque accru avéré de saignements associé à l'utilisation de l'imatinib (p. ex. hémorragie), les patients nécessitant un traitement anticoagulant doivent recevoir de l'héparine standard ou de bas 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 exerçait un effet inhibiteur sur le métabolisme de métoprolol via le CYP2D6, avec une augmentation d'environ 23 % de la C_{max} et de l'ASC du métoprolol (IC à 90 % [1,161,30]). Il ne semble pas nécessaire d'adapter les doses lorsque l'imatinib est administré avec des substrats du CYP2D6; toutefois la prudence est recommandée avec les substrats du CYP2D6 présentant un index thérapeutique étroit, tels que le métoprolol. Chez les patients traités par métoprolol, il faut envisager de mettre en place une surveillance clinique.

In vitro, l'imatinib inhibe l'O-glucuronidation du paracétamol avec un K_i de 58,5 $\mu\text{mol/l}$. Cette inhibition n'a pas été observée *in vivo* après l'administration de 400 mg d'imatinib et de 1 000 mg de paracétamol. Des doses plus élevées d'imatinib et de paracétamol n'ont pas été étudiées.

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

Chez des patients ayant subi une thyroïdectomie et sous lévothyroxine, l'exposition plasmatique à la lévothyroxine peut être réduite en cas de co-administration d'imatinib (voir rubrique 4.4). La prudence est donc recommandée. Toutefois, le mécanisme de cette interaction observée n'est pas élucidé à ce jour.

Chez les patients atteints de LLA Ph+, on dispose d'une expérience clinique de l'administration concomitante d'imatinib avec une chimiothérapie (voir rubrique 5.1), mais les interactions médicamenteuses entre l'imatinib et les schémas thérapeutiques de chimiothérapie n'ont pas été clairement identifiés. Les effets indésirables de l'imatinib, tels qu'une hépatotoxicité, une myélosuppression ou d'autres effets, peuvent augmenter; par ailleurs, il a été rapporté qu'une utilisation concomitante de la L-asparaginase pourrait être associée à une augmentation de l'hépatotoxicité (voir rubrique 4.8). L'administration de l'imatinib dans le cadre de traitements combinés nécessite donc l'adoption de précautions particulières.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Il convient de recommander aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 15 jours après l'arrêt du traitement par imatinib.

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de l'imatinib chez la femme enceinte. Depuis la mise sur le marché, des cas d'avortements spontanés et d'anomalies congénitales ont été rapportés chez des

enfants de femmes ayant 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 pour le fœtus n'est pas connu. L'imatinib ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue. En cas d'utilisation durant la grossesse, la patiente doit être prévenue du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Les informations concernant l'excrétion de l'imatinib dans le lait maternel sont limitées. Les études chez deux patientes qui allaitaient ont montré que l'imatinib et son métabolite actif peuvent être excrétés dans le lait maternel. Le rapport lait/plasma des concentrations d'imatinib mesuré chez une patiente était de 0,5 et celui du métabolite était de 0,9, ce qui suggère une excrétion plus importante du métabolite dans le lait. Si l'on prend en compte, d'une part, la concentration de l'imatinib associée à celle de son métabolite, et d'autre part la quantité quotidienne maximale de lait ingérée par les nourrissons, l'exposition totale escomptée devrait être faible (environ 10 % de la dose thérapeutique). Cependant, comme les effets d'une exposition de faible dose chez le nourrisson ne sont pas connus, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement et pendant au moins 15 jours après l'arrêt du traitement par imatinib.

Fertilité

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

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

Les patients doivent être informés qu'ils peuvent présenter des effets indésirables tels qu'étourdissements, vision trouble ou somnolence au cours du traitement par l'imatinib. La prudence est donc recommandée en cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

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

Les effets indésirables ont été comparables dans toutes les indications, à deux exceptions près. Il y a eu plus de myélosuppressions observées chez les patients atteints de LMC que chez ceux atteints de GIST, probablement en raison de la maladie sous-jacente. Dans l'étude clinique menée chez des patients atteints de GIST non résecables et/ou métastatiques, 7 (5 %) patients ont présenté des saignements de grade 3/4 selon la classification CTC (Common Toxicity Criteria): saignements gastro-intestinaux (3 patients), saignements intra-tumoraux (3 patients) ou les deux types (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 intra-tumoraux peuvent être graves et dans certains cas fatals. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 10 %) en rapport avec le médicament, dans les deux indications, étaient les suivants: nausées légères,

vomissements, diarrhée, douleur abdominale, fatigue, myalgies, crampes musculaires et éruption cutanée. Des œdèmes superficiels ont été fréquemment observés dans toutes les études et décrits principalement comme des œdèmes périorbitaux ou des œdèmes des membres inférieurs. Ces œdèmes étaient cependant rarement sévères et ont pu être contrôlés par des diurétiques, par d'autres mesures symptomatiques ou par une réduction de la dose d'imatinib.

Lorsque l'imatinib était associé à des doses élevées de chimiothérapie chez des patients atteints de LLA Ph+, une toxicité hépatique transitoire a été observée, se traduisant par une élévation des transaminases et une hyperbilirubinémie.

Au vu de la base de données de sécurité limitée, les effets indésirables signalés chez les enfants concordent ainsi avec le profil de sécurité connu chez les patients adultes atteints de LLA Ph+. La base de données de sécurité pour les enfants atteints de LLA Ph+ est très limitée mais aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié.

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

Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans plus d'un cas isolé sont repris dans le tableau suivant, par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de fréquence, le plus fréquent étant cité en premier.

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

Tableau 1 Résumé tabulé des effets indésirables

Infections et infestations	
<i>Peu fréquent:</i>	Zona, herpès simplex, rhinopharyngite, pneumonie ¹ , sinusite, cellulite, infection des voies respiratoires hautes, grippe, infection des voies urinaires, gastroentérite, sepsis
<i>Rare:</i>	Infection fongique
<i>Fréquence indéterminée:</i>	Réactivation de l'hépatite B*
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
<i>Rare:</i>	Syndrome de lyse tumorale
<i>Fréquence indéterminée:</i>	Hémorragie tumorale, nécrose tumorale*
Affections du système immunitaire	
<i>Fréquence indéterminée:</i>	Choc anaphylactique*
Affections hématologiques et du système lymphatique	
<i>Très fréquent:</i>	Neutropénie, thrombopénie, anémie
<i>Fréquent:</i>	Pancytopénie, neutropénie fébrile
<i>Peu fréquent:</i>	Thrombocytémie, lymphopénie, aplasie médullaire, éosinophilie, lymphadénopathie
<i>Rare:</i>	Anémie hémolytique, microangiopathie thrombotique

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
<i>Fréquent:</i>	Anorexie
<i>Peu fréquent:</i>	Hypokaliémie, augmentation de l'appétit, hypophosphatémie, diminution de l'appétit, déshydratation, goutte, hyperuricémie, hypercalcémie, hyperglycémie, hyponatrémie
<i>Rare:</i>	Hyperkaliémie, hypomagnésémie
Affections psychiatriques	
<i>Fréquent:</i>	Insomnie
<i>Peu fréquent:</i>	Dépression, baisse de libido, anxiété
<i>Rare:</i>	État confusionnel
Affections du système nerveux	
<i>Très fréquent:</i>	Céphalées ²
<i>Fréquent:</i>	Etourdissements, paresthésie, trouble du goût, hypoesthésie
<i>Peu fréquent:</i>	Migraine, somnolence, syncope, neuropathie périphérique, troubles de la mémoire, sciatique, syndrome des jambes sans repos, tremblements, hémorragie cérébrale
<i>Rare:</i>	Hypertension intracrânienne, convulsions, névrite optique
<i>Fréquence indéterminée:</i>	Cedème cérébral*
Affections oculaires	
<i>Fréquent:</i>	Cedème des paupières, augmentation des sécrétions lacrymales, hémorragie conjonctivale, conjonctivite, sécheresse oculaire, vision trouble
<i>Peu fréquent:</i>	Irritation oculaire, douleur oculaire, œdème orbitaire, hémorragie sclérale, hémorragie rétinienne, blépharite, œdème maculaire
<i>Rare:</i>	Cataracte, glaucome, œdème papillaire
<i>Fréquence indéterminée:</i>	Hémorragie du corps vitré*
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
<i>Peu fréquent:</i>	Vertige, acouphènes, perte auditive
Affections cardiaques	
<i>Peu fréquent:</i>	Palpitations, tachycardie, insuffisance cardiaque congestive ³ , œdème pulmonaire
<i>Rare:</i>	Arythmie, fibrillation auriculaire, arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, angine de poitrine, épanchement péricardique
<i>Fréquence indéterminée:</i>	Péricardite*, tamponnade cardiaque*
Affections vasculaires⁴	
<i>Fréquent:</i>	Bouffées vasomotrices, hémorragie
<i>Peu fréquent:</i>	Hypertension, hématome, hématome sous-dural, extrémités froides, hypotension, syndrome de Raynaud
<i>Fréquence indéterminée:</i>	Thrombose/embolie*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
<i>Fréquent:</i>	Dyspnée, épistaxis, toux
<i>Peu fréquent:</i>	Epanchement pleural ⁵ , douleur pharyngolaryngée, pharyngite
<i>Rare:</i>	Douleur pleurale, fibrose pulmonaire, hypertension pulmonaire, hémorragie pulmonaire
<i>Fréquence indéterminée:</i>	Insuffisance respiratoire aiguë ^{11*} , maladie pulmonaire interstitielle*
Affections gastro-intestinales	
<i>Très fréquent:</i>	Nausées, diarrhée, vomissements, dyspepsie, douleur abdominale ⁶
<i>Fréquent:</i>	Flatulence, ballonnement abdominal, reflux gastro-œsophagien, constipation, sécheresse buccale, gastrite
<i>Peu fréquent:</i>	Stomatite, ulcération buccale, hémorragie gastro-intestinale ⁷ , éructation, méléna, œsophagite, ascite, ulcère gastrique, hématoméso, chéilite, dysphagie, pancréatite

<i>Rare:</i>	Colite, iléus, affection abdominale inflammatoire
<i>Fréquence indéterminée:</i>	Iléus/occlusion intestinale*, perforation gastro-intestinale*, diverticulite*, ectasie vasculaire antrale gastrique (GAVE)*
Affections hépatobiliaires	
<i>Fréquent:</i>	Élévation des enzymes hépatiques
<i>Peu fréquent:</i>	Hyperbilirubinémie, hépatite, ictère
<i>Rare:</i>	Insuffisance hépatique ⁸ , nécrose hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
<i>Très fréquent:</i>	Œdème périorbitaire, dermatite/eczéma/éruption cutanée
<i>Fréquent:</i>	Prurit, œdème de la face, sécheresse cutanée, érythème, alopecie, sueurs nocturnes, réaction de photosensibilité
<i>Peu fréquent:</i>	Éruption cutanée pustuleuse, contusion, hypersudation, urticaire, ecchymose, augmentation de la tendance aux ecchymoses, hypotrichose, hypopigmentation cutanée, dermatite exfoliative, ongles cassants, folliculite, pétéchies, psoriasis, purpura, hyperpigmentation cutanée, éruption bulleuse, panniculite ¹²
<i>Rare:</i>	Dermatose aiguë fébrile neutrophilique (syndrome de Sweet), décoloration des ongles, œdème de Quincke, éruption cutanée vésiculaire, érythème polymorphe, vascularite leucocyclasique, syndrome de Stevens-Johnson, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), pemphigus*
<i>Fréquence indéterminée:</i>	Erythrodysesthésie palmo-plantaire*, kératose lichénoïde*, lichen plan*, syndrome de Lyell*, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse associé à une éosinophilie et à des symptômes systémiques (syndrome DRESS)*, pseudoporphyrie*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
<i>Très fréquent:</i>	Crampes et spasmes musculaires, douleurs musculo-squelettiques incluant myalgies, arthralgies, douleurs osseuses ¹⁰
<i>Fréquent:</i>	Gonflement des articulations
<i>Peu fréquent:</i>	Raideur articulaire et musculaire, ostéonécrose*
<i>Rare:</i>	Faiblesse musculaire, arthrite, rhabdomyolyse/myopathie
<i>Fréquence indéterminée:</i>	Retard de croissance chez l'enfant*
Affections du rein et des voies urinaires	
<i>Peu fréquent:</i>	Douleur rénale, hématurie, insuffisance rénale aiguë, pollakiurie
<i>Fréquence indéterminée:</i>	Insuffisance rénale chronique
Affections des organes de reproduction et du sein	
<i>Peu fréquent:</i>	Gynécomastie, dysfonction érectile, ménorragie, menstruations irrégulières, dysfonction sexuelle, douleur au niveau des mamelons, hypertrophie mammaire, œdème du scrotum
<i>Rare:</i>	Hémorragie du corps jaune, kyste ovarien hémorragique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
<i>Très fréquent:</i>	Rétention hydrique et œdème, fatigue
<i>Fréquent:</i>	Faiblesse, pyrexie, anasarque, frissons
<i>Peu fréquent:</i>	Douleur thoracique, malaise
Investigations	
<i>Très fréquent:</i>	Prise de poids
<i>Fréquent:</i>	Perte de poids
<i>Peu fréquent:</i>	Augmentation de la créatininémie, augmentation des taux sanguins de créatine phosphokinase, augmentation des taux sanguins de lactate-déshydrogénase, augmentation des taux sanguins de phosphatases alcalines
<i>Rare:</i>	Augmentation de l'amylasémie

* Ces types de réactions ont principalement été observés après la mise sur le marché de l'imatinib. Cela comprend les déclarations spontanées de cas individuels, ainsi que les effets indésirables graves observés dans les études cliniques en cours, les programmes d'accès élargi, les études de

- pharmacologie clinique et les études exploratoires menées dans le cadre d'indications thérapeutiques non enregistrées. Comme ces effets sont rapportés au sein d'une population dont la taille n'est pas déterminée, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir la relation de causalité avec l'exposition à l'imatinib.
- 1 La pneumonie a été le plus fréquemment observée chez les patients atteints de LMC en transformation et chez les patients atteints de GIST.
 - 2 Les céphalées ont été le plus fréquemment observées chez les patients atteints de GIST.
 - 3 Sur la base de l'unité de mesure « patient-année », les effets cardiaques incluant l'insuffisance cardiaque congestive ont été plus fréquemment observés chez les patients ayant une LMC en transformation que chez ceux ayant une LMC en phase chronique.
 - 4 Les bouffées vasomotrices ont été le plus fréquemment observées chez les patients atteints de GIST et les saignements (hématomes, hémorragies) ont été le plus fréquemment observés chez les patients atteints de GIST et les patients atteints de LMC en transformation (LMC en phase accélérée et LMC en crise blastique).
 - 5 L'épanchement pleural a été rapporté plus fréquemment chez les patients atteints de GIST et les patients ayant une LMC en transformation (LMC en phase accélérée et LMC en crise blastique) que chez les patients en phase chronique.
 - 6+7 Les douleurs abdominales et les hémorragies gastro-intestinales ont été le plus fréquemment observées chez les patients atteints de GIST.
 - 8 Des cas mortels d'insuffisance hépatique et de nécrose hépatique ont été rapportés.
 - 9 Des douleurs musculo-squelettiques survenant pendant le traitement par imatinib ou après son arrêt, ont été observées après la commercialisation du médicament.
 - 10 Les douleurs musculo-squelettiques et les effets apparentés ont été plus fréquemment observés chez les patients atteints de LMC que chez les patients atteints de GIST.
 - 11 Des cas mortels ont été rapportés chez des patients à un stade avancé de la maladie, présentant des infections sévères, une neutropénie sévère et d'autres affections concomitantes graves.
 - 12 Y compris l'érythème noueux.

Anomalies aux tests biologiques

Paramètres hématologiques

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

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

Paramètres biochimiques

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

Des cas d'hépatite cytolytique et cholestatique et des cas d'insuffisance hépatique ont été observés. Certains ont connu une issue fatale, notamment pour un patient sous dose élevée de paracétamol.

Description d'effets indésirables spécifiques

Réactivation d'une hépatite B

Des cas de réactivation de l'hépatite B ont été rapportés en association avec les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) BCR-ABL. Certains cas ont donné lieu à une insuffisance hépatique aiguë ou à une hépatite fulminante, conduisant à une transplantation hépatique ou à une issue fatale (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)

CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois

Rue du Morvan

54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex

Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87

Fax: (+33) 3 83 65 61 33

E-mail: crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé

Division de la Pharmacie et des Médicaments

Allée Marconi – Villa Louvigny

L-2120 Luxembourg

Tél.: (+352) 2478 5592

Fax: (+352) 2479 5615

E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Lien pour le formulaire: <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

4.9 Surdosage

L'expérience de l'utilisation de doses supérieures aux doses thérapeutiques recommandées est limitée. Des cas isolés de surdosage d'imatinib ont été rapportés et publiés dans la littérature. En cas de

surdosage, le patient doit être surveillé et un traitement symptomatique approprié doit lui être administré. L'évolution rapportée de ces cas était soit une « amélioration », soit un « rétablissement ». Les événements qui ont été rapportés à différentes doses sont les suivants:

Population adulte

1 200 à 1 600 mg (sur une durée allant de 1 à 10 jours): nausées, vomissements, diarrhée, éruption cutanée, érythème, œdème, gonflement, fatigue, spasmes musculaires, thrombopénie, pancytopenie, douleurs abdominales, céphalées, diminution de l'appétit.

1 800 à 3 200 mg (jusqu'à 3 200 mg par jour pendant 6 jours): faiblesse, myalgies, augmentation du taux de créatine phosphokinase, augmentation du taux de bilirubine, douleur gastro-intestinale.

6 400 mg (dose unique): La littérature a rapporté un cas d'un patient ayant présenté les symptômes suivants: nausées, vomissements, douleurs abdominales, fièvre, œdème de la face, diminution du taux de neutrophiles, augmentation des transaminases.

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

Population pédiatrique

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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

Effets pharmacodynamiques

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

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

L'imatinib est également un inhibiteur des tyrosine kinases du récepteur du PDGF (platelet-derived growth factor), du PDGF-R et du SCF (stem cell factor), du c-Kit, et il inhibe les processus cellulaires médiés par le PDGF et le SCF. *In vitro*, l'imatinib inhibe la prolifération et induit une apoptose des cellules de tumeur stromale gastro-intestinale (GIST), qui expriment une mutation activatrice du kit. L'activation constitutive du récepteur du PDGF ou des protéine-tyrosine kinases Abl, résultant de la fusion à différentes protéines partenaires ou de la production constitutive de PDGF, intervient dans la pathogénèse des SMD/SMP, des SHE/LCE et du DFSP. L'imatinib inhibe la signalisation et la prolifération des cellules sensibles à l'activité dérégulée des kinases Abl et PDGFR.

Etudes cliniques dans la leucémie myéloïde chronique

L'efficacité de l'imatinib se base sur les taux de réponses cytogénétiques et hématologiques globales et la survie sans progression. Sauf pour la LMC en phase chronique de diagnostic récent, il n'existe à ce jour aucune étude contrôlée démontrant un bénéfice clinique tel qu'une amélioration des symptômes liés à la maladie ou un allongement de la durée de vie.

Trois études de phase II de grande envergure, internationales, non contrôlées et réalisées en ouvert, ont été menées chez des patients atteints de LMC chromosome de 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 n'ayant pas répondu à un traitement antérieur par interféron alpha (IFN). Une étude de phase III de grande envergure, multicentrique, internationale, randomisée et réalisée en ouvert a été menée chez des patients atteints d'une LMC Ph+ de diagnostic récent. De plus, des enfants ont été traités dans le cadre de deux études de phase I et d'une étude de phase II.

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

Leucémie en phase chronique de diagnostic récent : Cette étude de phase III, réalisée chez des patients adultes, a comparé le traitement par imatinib en monothérapie à une association d'interféron-alpha (IFN) et de cytarabine (Ara-C). Les patients présentant une absence de réponse (absence de réponse hématologique complète (RHC) à 6 mois, augmentation du nombre de GB, absence de réponse cytogénétique majeure (RCyM) à 24 mois), une perte de réponse (perte de RHC ou RCyM) ou une intolérance sévère au traitement, ont été autorisés à passer dans l'autre groupe de traitement. Dans le bras de traitement imatinib, les patients étaient traités par une dose de 400 mg/jour. Dans le bras IFN, les patients étaient traités par une dose cible d'IFN de 5 MUI/m²/jour administrée par voie sous-cutanée en association à une dose de 20 mg/m²/jour d'Ara-C administrée par voie sous-cutanée pendant 10 jours/mois.

Au total, 1 106 patients ont été randomisés, en répartissant 553 patients dans chaque bras de traitement. Les caractéristiques initiales étaient bien équilibrées entre les deux groupes. L'âge médian était de 51 ans (intervalle : 18–70 ans), avec 21,9 % de patients âgés de 60 ans ou plus. Les groupes incluaient 59 % d'hommes et 41 % de femmes ; 89,9 % des patients étaient de race caucasienne, 4,7 % étaient de race noire. Sept ans après l'inclusion du dernier patient, la durée médiane du traitement de première ligne était de respectivement 82 et 8 mois dans les bras imatinib et IFN. La durée médiane du traitement de seconde ligne par imatinib était de 64 mois. Globalement, chez les patients recevant le traitement de première ligne par imatinib, la dose quotidienne moyenne administrée était de 406 ± 76 mg. Le critère d'évaluation primaire d'efficacité de cette étude était la survie sans progression. La progression était définie par la présence d'un des éléments suivants : passage en phase accélérée ou en crise blastique, décès, perte de RHC ou RCyM, ou chez les patients ne présentant aucune RHC, augmentation du nombre de GB malgré le traitement adéquat. Les critères d'évaluation secondaires étaient la réponse cytogénétique majeure, la réponse hématologique, la réponse moléculaire (évaluation de la maladie résiduelle minimale), le délai de survenue d'un passage en phase accélérée ou en crise blastique et la survie. Les données relatives à la réponse au traitement sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2 Réponses observées au cours de l'étude sur la LMC de diagnostic récent (données à 84 mois)

(Meilleurs taux de réponse)	Imatinib n=553	IFN+Ara-C n=553
-----------------------------	-------------------	--------------------

Réponse hématologique		
Taux de RHC (%)	534 (96,6 %)*	313 (56,6 %)*
[IC à 95 %]	[94,7 %- 97,9 %]	[52,4 %-60,8,%]
Réponse cytogénétique		
Réponse majeure, n (%)	490 (88,6 %)*	129 (23,3 %)*
[IC à 95 %]	[85,7 %-91,1 %]	[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 Fischer		
** les pourcentages de réponse moléculaire sont calculés sur base des échantillons disponibles.		
Critères de réponse hématologique (toutes les réponses sont à confirmer après ≥ 4 semaines) : Nombre de GB < 10 x 10 ⁹ /l, plaquettes < 450 x 10 ⁹ /l, < 5 % de myélocytes+métamyélocytes dans le sang, aucun blaste ni promyélocyte dans le sang, < 20 % de basophiles, 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 des réponses complètes et partielles.		
Critères de réponse moléculaire majeure : dans le sang périphérique, réduction ≥ 3 logarithmes de la quantité de transcrits BCR-ABL (mesurée par une méthode quantitative en temps réel PCR par transcriptase inverse) par rapport à une valeur initiale standardisée.		

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

Au cours du suivi de 7 ans, 93 (16,8 %) progressions de la maladie ont été observées dans le bras imatinib : 37 (6,7 %) étaient des événements de passage en phase accélérée/en crise blastique, 31 (5,6 %) étaient une perte de RCyM, 15 (2,7 %) étaient une perte de RHC ou une augmentation du nombre de GB et 10 (1,8 %) étaient des décès non liés à la LMC. Au contraire, 165 événements (29,8 %) ont été observés dans le bras IFN+Ara-C dont 130 sont survenus pendant le traitement de première ligne par IFN+Ara-C.

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

Au total, 71 (12,8 %) et 85 (15,4 %) patients sont respectivement décédés dans les groupes imatinib et IFN+Ara-C. À 84 mois, le taux de survie globale estimé était de respectivement 86,4 % (83-90) et

83,3 % (80-87) dans les groupes randomisés imatinib et IFN+Ara-C ($p=0,073$, test du log-rank). Ce critère d'évaluation de type délai de survenue d'un événement est fortement influencé par le taux élevé de passage des patients du bras IFN+Ara-C vers le bras imatinib. L'effet du traitement par imatinib sur la survie des patients atteints d'une LMC en phase chronique de diagnostic récent a fait l'objet d'une évaluation supplémentaire au cours d'une analyse rétrospective des données sur l'imatinib mentionnées ci-dessus avec les données primaires issues d'une autre étude de phase III utilisant un schéma thérapeutique identique d'IFN+Ara-C ($n=325$). Au cours de cette analyse rétrospective, la supériorité de l'imatinib par rapport à l'association IFN+Ara-C a été démontrée en termes de survie globale ($p<0,001$) ; au cours 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 révélé un effet net sur les résultats à long terme obtenus chez les patients traités imatinib. Alors que 96 % (93 %) des patients ayant obtenu une RCyC (RCyP) à 12 mois ne présentaient aucun passage en phase accélérée/crise blastique à 84 mois, seulement 81 % de patients sans RCyM à 12 mois ne présentaient aucune progression en LMC de stade avancé à 84 mois ($p<0,001$ de manière globale, $p=0,25$ entre RCyC et RCyP). Chez les patients présentant une réduction d'au moins 3 logarithmes des transcrits BCR-ABL à 12 mois, la probabilité de ne pas passer en phase accélérée/crise blastique était de 99 % à 84 mois. Des résultats similaires ont été observés au cours d'une analyse de référence à 18 mois.

Au cours de cette étude, des augmentations de dose de 400 à 600 mg par jour, puis de 600 à 800 mg par jour, étaient autorisées. Après 42 mois de suivi, 11 patients présentaient une perte confirmée (endéans les 4 semaines) de réponse cytogénétique. Parmi ces 11 patients, la dose a été augmentée jusqu'à 800 mg par jour chez 4 patients, dont 2 ont à nouveau obtenu une réponse cytogénétique (partielle pour un patient et partielle pour l'autre, ce dernier ayant également présenté une réponse moléculaire), tandis que parmi les 7 patients n'ayant pas augmenté la dose, un seul a présenté à nouveau une réponse cytogénétique complète. Le pourcentage de certains effets indésirables était plus élevé chez les 40 patients ayant augmenté la dose à 800 mg, par rapport au pourcentage observé au sein de la population de patients avant toute augmentation de la dose ($n=551$). Les effets indésirables les plus fréquents étaient des hémorragies gastro-intestinales, une conjonctivite et une élévation des taux de transaminases ou de bilirubine. D'autres effets indésirables ont été signalés à des fréquences inférieures ou égales.

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

Au cours de cette étude, 65 % des patients ont obtenu une réponse cytogénétique majeure, qui était complète chez 53 % des patients (confirmée chez 43 %) (Tableau 3). Une réponse hématologique complète était atteinte chez 95 % des patients.

Phase accélérée : 235 patients adultes présentant une maladie en phase accélérée ont été inclus dans l'étude. Les 77 premiers patients ont débuté le traitement à une dose de 400 mg puis le protocole a fait l'objet d'un amendement pour autoriser une posologie plus élevée et les 158 patients restants ont débuté le traitement à une dose de 600 mg.

Le critère d'évaluation primaire d'efficacité était le taux de réponse hématologique, défini comme une réponse hématologique complète, l'absence de signes de leucémie (c.-à-d. disparition des blastes de la moelle et du sang mais sans récupération complète du sang périphérique comme c'est le cas pour les réponses complètes), ou le retour en phase chronique de la LMC. Une réponse hématologique confirmée était obtenue chez 71,5 % des patients (Tableau 3).

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

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

Le principal critère d'efficacité était le taux de réponse hématologique, défini soit comme une réponse hématologique complète, soit comme une absence de signes de leucémie, soit, enfin, un retour à la phase chronique de la LMC, en utilisant les mêmes critères que pour l'étude en phase accélérée. Dans cette étude, 31 % des patients ont obtenu une réponse hématologique (36 % chez les patients non prétraités et 22 % chez les patients prétraités). Le taux de réponse a également été supérieur chez les patients traités par 600 mg (33 %) par rapport à celui observé chez les 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, contre 4,7 mois chez les patients prétraités.

Crise blastique lymphoïde

Un nombre limité de patients a été inclus dans les études de phase I (n=10). Le taux de réponse hématologique était de 70 %, sur une durée de 2 à 3 mois.

Tableau 3 Réponses dans les études LMC chez l'adulte

	Étude 0110 Données à 37 mois, phase chronique, échec du traitement par IFN (n=532)	Étude 0109 Données à 40,5 mois, phase accélérée (n=235)	Étude 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 en 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 %

<p>¹ Critères de réponse hématologique (toutes les réponses sont à confirmer après ≥ 4 semaines) :</p> <p>RHC : Étude 0110 [nombre de GB $< 10 \times 10^9/l$, plaquettes $< 450 \times 10^9/l$, $< 5\%$ de myélocytes+métamyélocytes dans le sang, aucun blaste ni promyélocyte dans le sang, $< 20\%$ de basophiles, aucune atteinte extramédullaire]; études 0102 et 0109 [nombre absolu de neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$, plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$, absence de blastes dans le sang, $< 5\%$ de blastes dans la moelle osseuse et aucune atteinte extramédullaire]</p> <p>ASL Mêmes critères que pour la RHC mais nombre absolu de neutrophiles $\geq 1 \times 10^9/l$ et plaquettes $\geq 20 \times 10^9/l$ (uniquement pour les études 0102 et 0109)</p> <p>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, aucune atteinte extramédullaire en dehors de la rate et du foie (uniquement pour les études 0102 et 0109).</p> <p>MO = moelle osseuse, SP = sang périphérique</p> <p>² Critères de réponse cytogénétique :</p> <p>Une réponse majeure associe des réponses complètes et partielles : complète (0 % de métaphases Ph+), partielle (1–35 %)</p> <p>³ Réponse cytogénétique complète confirmée par une seconde évaluation cytogénétique de la moelle osseuse réalisée au moins un mois après l'étude initiale de la moelle osseuse.</p>

Patients pédiatriques :

Un total de 26 patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans, présentant une LMC en phase chronique (n=11) ou une LMC en crise blastique ou une leucémie aiguë Ph+ (n=15), ont été recrutés dans une étude de phase I à doses croissantes. Il s'agissait d'une population de patients lourdement prétraités, dans la mesure où 46 % avaient déjà bénéficié d'une transplantation médullaire et 73 % d'une polychimiothérapie. Les doses d'imatinib administrées étaient de 260 mg/m²/jour (n=5), de 340 mg/m²/jour (n=9), de 440 mg/m²/jour (n=7) et de 570 mg/m²/jour (n=5). Parmi les 9 patients atteints de LMC en phase chronique dont les données cytogénétiques sont disponibles, 4 (44 %) ont obtenu une réponse cytogénétique complète et 3 (33 %) une réponse cytogénétique partielle, pour un taux de réponses cytogénétiques majeures (RCyM) de 77 %.

Un nombre total de 51 patients pédiatriques atteints d'une LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée et non traitée ont été inclus dans une étude de phase II à bras unique, multicentrique et en ouvert. Ces enfants ont été traités par imatinib à la dose de 340 mg/m²/jour, sans interruption de traitement en l'absence d'une toxicité dose-limitante. Le traitement par imatinib induit une réponse rapide chez les patients pédiatriques atteints de LMC nouvellement diagnostiqués, avec une RCH de 78 % après 8 semaines de traitement. Le taux élevé de RCH s'accompagne d'une réponse complète cytogénétique de 65 %, un taux comparable aux résultats observés chez les adultes. De plus, une réponse cytogénétique partielle a été observée à un taux de 16 % pour un taux de 81 % de réponses cytogénétiques majeures. La majorité des patients qui ont atteint une réponse cytogénétique complète ont développé cette réponse entre 3 et 10 mois, la durée médiane de réponse étant de 5,6 mois sur la base de l'estimation 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 de leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive (translocation bcr-abl) (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Etudes cliniques dans la LLA Ph+

LLA Ph+ nouvellement diagnostiquée

Dans une étude contrôlée (ADE10) comparant l'imatinib à la chimiothérapie d'induction chez 55 patients nouvellement diagnostiqués âgés de 55 ans et plus, l'imatinib utilisé seul a induit un taux significativement plus élevé de réponse complète hématologique que la chimiothérapie (96,3 % vs 50 %; p = 0,0001). Lorsque le traitement de rattrapage par l'imatinib a été administré aux patients qui n'avaient pas répondu ou avaient mal répondu à la chimiothérapie, 9 patients (81,8 %) sur les 11 ont atteint une réponse complète hématologique. Cet effet clinique était associé à une plus forte réduction des taux de transcrits bcr-abl après 2 semaines de traitement (p = 0,02) chez les patients traités par

l'imatinib, par rapport aux patients traités par chimiothérapie. Tous les patients ont reçu l'imatinib et une chimiothérapie de consolidation (voir Tableau 4) après le traitement d'induction, et les taux de transcrits bcr-abl étaient identiques entre les deux bras après 8 semaines de traitement. Comme on pouvait s'y attendre sur la base du schéma de l'étude, aucune différence n'a été observée en termes de durée de rémission, de survie sans récurrence ou de survie globale, même s'il convient de noter que les patients en réponse moléculaire complète chez qui persistait une maladie résiduelle minimale avaient un pronostic plus favorable tant en termes de durée de rémission ($p = 0,01$) que de survie sans récurrence ($p = 0,02$).

Les résultats observés dans quatre études cliniques non contrôlées (AAU02, ADE04, AJP01 et AUS01), dans une population de 211 patients atteints de LLA Ph+ nouvellement diagnostiquée sont compatibles avec les résultats décrits ci-dessus. L'imatinib administré en association avec la chimiothérapie d'induction (voir Tableau 4) a permis d'obtenir un taux de réponse complète hématologique de 93 % (147 sur 158 patients évaluable) et un taux de réponse cytogénique 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 récurrence et la survie globale ont constamment dépassé 1 an et étaient supérieures aux données historiques des groupes témoins (survie sans récurrence $p < 0,001$; survie globale $p < 0,0001$) dans les deux études (AJP01 et AUS01).

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

Étude ADE10	
Pré-phase	DEX 10 mg/m ² par voie orale, jours 1-5 ; CP 200 mg/m ² par voie IV, jours 3, 4, 5 ; MTX 12 mg par voie intrathécale, jour 1
Traitement d'induction d'une rémission	DEX 10 mg/m ² par voie orale, jours 6-7, 13-16 ; VCR 1 mg par voie IV, jours 7, 14 ; IDA 8 mg/m ² par voie IV (0,5 h), jours 7, 8, 14, 15 ; CP 500 mg/m ² par voie IV (1 h), jour 1 ; Ara- C 60 mg/m ² par voie IV, jours 22-25, 29-32
Traitement de consolidation I, III, V	MTX 500 mg/m ² par voie IV (24 h), jours 1, 15 ; 6-MP 25 mg/m ² par voie orale, jours 1-20
Traitement de consolidation II, IV	Ara-C 75 mg/m ² par voie IV (1 h), jours 1-5 ; VM26 60 mg/m ² par voie IV (1 h), jours 1-5
Étude AAU02	
Traitement d'induction (LLA Ph+ <i>de novo</i>)	Daunorubicine 30 mg/m ² par voie IV, jours 1-3, 15-16 ; VCR dose totale de 2 mg par voie IV, jours 1, 8, 15, 22 ; CP 750 mg/m ² par voie IV, jours 1, 8 ; Prednisone 60 mg/m ² par voie orale, jours 1-7, 15-21 ; IDA 9 mg/m ² par voie orale, jours 1-28 ; MTX 15 mg par voie intrathécale, jours 1, 8, 15, 22 ; Ara-C 40 mg par voie intrathécale, jours 1, 8, 15, 22 ; Méthylprednisolone 40 mg par voie intrathécale, jours 1, 8, 15, 22

Traitement de consolidation (LLA Ph+ <i>de novo</i>)	Ara-C 1 000 mg/m ² /12 h par voie IV (3 h), jours 1-4 ; Míttoxantrone 10 mg/m ² par voie IV, jours 3-5 ; MTX 15 mg par voie intrathécale, jour 1 ; Méthylprednisolone 40 mg par voie intrathécale, jour 1
Étude ADE04	
Pré-phase	DEX 10 mg/m ² par voie orale, jours 1-5 ; CP 200 mg/m ² par voie IV, jours 3-5 ; MTX 15 mg par voie intrathécale, jour 1
Traitement d'induction I	DEX 10 mg/m ² par voie orale, jours 1-5 ; VCR 2 mg par voie IV, jours 6, 13, 20 ; Daunorubicine 45 mg/m ² par voie IV, jours 6-7, 13-14
Traitement d'induction II	CP 1 g/m ² par voie IV (1 h), jours 26, 46 ; Ara-C 75 mg/m ² par voie IV (1 h), jours 28-31, 35-38, 42-45 ; 6-MP 60 mg/m ² par voie orale, jours 26-46
Traitement de consolidation	DEX 10 mg/m ² par voie orale, jours 1-5 ; Vindésine 3 mg/m ² par voie IV, jour 1 ; MTX 1,5 g/m ² par voie IV (24 h), jour 1 ; Etoposide 250 mg/m ² par voie IV (1 h), jours 4-5 ; Ara- C 2 x 2 g/m ² par voie IV (3 h, toutes les 12 h), jour 5
Étude AJP01	
Traitement d'induction	CP 1,2 g/m ² par voie IV (3 h), jour 1 ; Daunorubicine 60 mg/m ² par voie IV (1 h), jours 1-3 ; Vincristine 1,3 mg/m ² par voie IV, jours 1, 8, 15, 21 ; Prednisolone 60 mg/m ² /jour par voie orale
Traitement de consolidation	de Cure de chimiothérapie alternée : chimiothérapie à hautes doses de MTX 1 g/m ² par voie IV (24 h), le jour 1, et d'Ara-C 2 g/m ² par voie IV (toutes les 12 h), les jours 2-3, pendant 4 cycles
Traitement d'entretien	VCR 1,3 g/m ² par voie IV, jour 1 ; Prednisolone 60 mg/m ² par voie orale, jours 1-5
Étude AUS01	
Traitement d'induction-de consolidation	Protocole Hyper-CVAD : CP 300 mg/m ² par voie IV (3 h, toutes les 12 h), jours 1-3 ; Vincristine 2 mg par voie IV, jours 4, 11 ; Doxorubicine 50 mg/m ² par voie IV (24 h), jour 4 ; DEX 40 mg/jour les jours 1-4 et 11-14, en alternance avec MTX 1 g/m ² par voie IV (24 h), le jour 1, Ara-C 1 g/m ² par voie IV (2 h, toutes les 12 h), les

	jours 2-3 (total de 8 cures)
Traitement d'entretien	VCR 2 mg par voie IV une fois par mois pendant 13 mois ; Prednisolone 200 mg par voie orale, 5 jours par mois pendant 13 mois
Tous les schémas thérapeutiques incluent l'administration de stéroïdes en vue d'une prophylaxie au niveau du SNC.	
Ara-C : cytarabine (cytosine arabinoside) ; CP : cyclophosphamide ; DEX : dexaméthasone ; MTX : méthotrexate ; 6-MP : 6-mercaptopurine ; VM26 : téniposide ; VCR : vincristine ; IDA : idarubicine ; IV : intraveineuse	

Population pédiatrique

Dans l'étude I2301, de phase III, non randomisée, en ouvert, multicentrique, en cohortes séquentielles, un total de 93 enfants, adolescents et jeunes adultes (âgés de 1 à 22 ans) atteints d'une LLA Ph⁺ ont été inclus et traités par imatinib (340 mg/m²/jour) en association avec une chimiothérapie d'intensification après une thérapie d'induction. L'imatinib a été administré par intermittence dans les cohortes 1 à 5, avec une augmentation de la durée et une administration plus précoce de cohorte en cohorte: la cohorte 1 a reçu la plus faible intensité et la cohorte 5 a reçu la plus forte intensité d'imatinib (la plus longue durée en jours avec une administration continue de la dose d'imatinib durant les premiers cycles de chimiothérapie). Comparativement aux groupes contrôles historiques (n=120) qui avaient reçu une chimiothérapie standard sans imatinib, l'exposition journalière continue et précoce à l'imatinib dans le cycle de traitement en association avec la chimiothérapie chez les patients de la cohorte 5 (n=50) a augmenté la survie sans événement à 4 ans (69,6 % vs 31,6 %, respectivement). La survie globale estimée à 4 ans était de 83,6 % chez les patients de la cohorte 5, contre 44,8 % chez les patients des groupes témoins historiques. 20 patients sur 50 (40 %) de la cohorte 5 ont reçu une transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

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

Bloc de consolidation 1 (3 semaines)	VP-16 (100 mg/m ² /jour, IV): jours 1-5 Ifosfamide (1,8 g/m ² /jour, IV): jours 1-5 MESNA (360 mg/m ² dose en 3 heures, x 8 doses/jour, IV): jours 1-5 G-CSF (5 µg/kg, SC): jours 6-15 ou jusqu'à un NAN > 1500 post nadir Méthotrexate IT (ajusté à l'âge): jour 1 UNIQUEMENT Triple thérapie intrathécale (ajustée à l'âge): jours 8, 15
Bloc de consolidation 2 (3 semaines)	Méthotrexate (5 g/m ² sur 24 heures, IV): jour 1 Leucovorin (75 mg/m ² à heure 36, IV; 15 mg/m ² IV ou PO toutes les 6 heures x 6 doses) iii: jour 2 et 3 Triple thérapie intrathécale (ajustée à l'âge): jour 1 ARA-C (3 g/m ² /dose toutes les 12 heures x 4, IV): jours 2 et 3 G-CSF (5 µg/kg, SC): jours 4-13 ou jusqu'à un NAN > 1500 post nadir
Bloc de réinduction 1 (3 semaines)	VCR (1,5 mg/m ² /jour, IV): jours 1, 8 et 15 DAUN (45 mg/m ² /jour bolus, IV): jours 1 et 2 CPM (250 mg/m ² /dose toutes les 12 heures x 4 doses, IV): jours 3 et 4 PEG-ASP (2500 UI/m ² , IM): jour 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): jours 5-14 ou jusqu'à un NAN > 1500 post nadir Triple thérapie intrathécale (ajustée à l'âge): jours 1 et 15 DEX (6 mg/m ² /jour, PO): jours 1-7 et 15-21
Bloc d'intensification 1 (9 semaines)	Méthotrexate (5 g/m ² sur 24 heures, IV): jours 1 et 15 Leucovorin (75 mg/m ² à heure 36, IV; 15 mg/m ² IV ou PO toutes les 6 heures x 6 doses) iii: Jours 2, 3, 16, 17 Triple thérapie intrathécale (ajustée à l'âge): jours 1 et 22 VP-16 (100 mg/m ² /jour, IV): jours 22-26 CPM (300 mg/m ² /jour, IV): jours 22-26

	MESNA (150 mg/m ² /jour, IV): jours 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): jours 27-36 ou jusqu'à un NAN > 1500 post nadir ARA-C (3 g/m ² , toutes les 12 heures, IV): jours 43 et 44 L-ASP (6000 UI/m ² , IM): jour 44
Bloc de réinduction 2 (3 semaines)	VCR (1,5 mg/m ² /jour, IV): jours 1, 8 et 15 DAUN (45 mg/m ² /jour bolus, IV): jours 1 et 2 CPM (250 mg/m ² /dose toutes les 12 heures x 4 doses, IV): jour 3 et 4 PEG-ASP (2500 UI/m ² , IM): jour 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): jours 5-14 ou jusqu'à un NAN > 1500 post nadir Triple thérapie intrathécale (ajustée à l'âge): jours 1 et 15 DEX (6 mg/m ² /jour, PO): jours 1-7 et 15-21
Bloc d'intensification 2 (9 semaines)	Méthotrexate (5 g/m ² sur 24 heures, IV): jours 1 et 15 Leucovorin (75 mg/m ² à heure 36, IV; 15 mg/m ² IV ou PO toutes les 6 heures x 6 doses) iii: jour 2, 3, 16 et 17 Triple thérapie intrathécale (ajustée à l'âge): jours 1 et 22 VP-16 (100 mg/m ² /jour, IV): jours 22-26 CPM (300 mg/m ² /jour, IV): jours 22-26 MESNA (150 mg/m ² /jour, IV): jours 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): jours 27-36 ou jusqu'à un NAN > 1500 post nadir ARA-C (3 g/m ² , toutes les 12 heures, IV): jours 43 et 44 L-ASP (6000 UI/m ² , IM): jour 44
Traitement d'entretien (cycles de 8 semaines) Cycles 1-4	MTX (5 g/m ² sur 24 heures, IV): jour 1 Leucovorin (75 mg/m ² à heure 36, IV; 15 mg/m ² IV ou PO toutes les 6 heures x 6 doses) iii: jour 2 et 3 Triple thérapie intrathécale (ajustée à l'âge): jours 1, 29 VCR (1,5 mg/m ² , IV): jours 1, 29 DEX (6 mg/m ² /jour, PO): jours 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /jour, PO): jours 8-28 Méthotrexate (20 mg/m ² /semaine, PO): jours 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m ² , IV): jours 29-33 CPM (300 mg/m ² , IV): jours 29-33 MESNA (IV): jours 29-33 G-CSF (5 µg/kg, SC): jours 34-43
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 les patients étant SNC3 au diagnostic VCR (1,5 mg/m ² /jour, IV): jours 1, 29 DEX (6 mg/m ² /jour, PO): jours 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /jour, PO) : jours 11-56 (suspendre le 6-MP durant les jours 6-10 de l'irradiation crânienne commençant le jour 1 du cycle 5. Instaurer 6-MP le 1 ^{er} jour suivant la fin de l'irradiation crânienne. Méthotrexate (20 mg/m ² /semaine, PO): 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, IV): jours 1, 29 DEX (6 mg/m ² /jour, PO): jours 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /jour, PO): jours 1-56 Méthotrexate (20 mg/m ² /semaine, PO): jours 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

G-CSF= granulocyte colony stimulating factor, VP-16 = étoposide, MTX = méthotrexate, IV = intraveineux, SC = sous-cutané, IT = intrathécal, PO = per os, IM = intramusculaire, ARA-C = cytarabine, CPM = cyclophosphamide, VCR = vincristine, DEX = dexaméthasone, DAUN = daunorubicine, 6-MP = 6-mercaptopurine, E.coli L-ASP = L-asparaginase, PEG-ASP = asparaginase péguylée, MESNA = 2-mercaptoéthane sulfonate sodium, iii = ou jusqu'à ce que le taux de méthotrexate soit < 0,1 µM, Gy = Gray.

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

LLA Ph+ en rechute ou réfractaire

Lorsque l'imatinib a été utilisé en monothérapie chez des patients atteints de LLA Ph+ en rechute ou réfractaire, il a été observé un taux de réponse hématologique de 30 % (9 % de réponse complète) et un taux de réponse cytogénétique majeure de 23 % parmi les 53 patients évaluable pour la réponse sur un effectif total de 411 patients. (A noter que sur ces 411 patients, 353 avaient été traités dans le cadre d'un programme d'accès élargi au cours duquel la réponse primaire n'était pas collectée). La durée médiane jusqu'à la progression de la maladie dans la population globale de 411 patients atteints de LLA Ph+ en rechute ou réfractaire était de 2,6 à 3,1 mois, avec une survie médiane globale allant de 4,9 à 9 mois chez les 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 dans les SMD/SMP

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

Un registre observationnel (étude L2401) a été mis en place pour collecter des données de sécurité et d'efficacité à long terme chez des patients souffrant de néoplasmes myéloprolifératifs avec réarrangement de PDGFR- β et ayant été traités par imatinib. Les 23 patients inclus dans ce registre ont reçu une dose journalière médiane d'imatinib de 264 mg (comprise entre 100 et 400 mg) pendant une durée médiane de 7,2 ans (comprise entre 0,1 et 12,7 ans). En raison du caractère observationnel de ce registre, les données d'évaluation hématologique, cytogénétique et moléculaire étaient disponibles respectivement pour 22, 9 et 17 des 23 patients inclus. En présupposant d'une manière conservatrice que les patients dont les données sont manquantes étaient non-répondeurs, une réponse hématologique complète a été observée chez 20/23 patients (87 %), une réponse cytogénétique complète chez 9/23 patients (39,1 %) et une réponse moléculaire complète chez 11/23 patients (47,8 %). Lorsque le taux de réponse est calculé chez les patients avec au moins une évaluation validée, le taux de réponse complète hématologique, cytogénétique et moléculaire était respectivement de 20/22 (90,9 %), 9/9 (100 %) et 11/17 (64,7 %).

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

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

Etudes cliniques dans les SHE/LCE

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

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

Etudes cliniques dans les GIST non résécables et/ou métastatiques

Une étude de Phase II, internationale, randomisée, ouverte 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 une fois par jour par voie orale, pendant une durée pouvant atteindre 36 mois. Ces patients, âgés de 18 à 83 ans, 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 peroxydase-biotine-avidine après marquage de l'antigène. Le principal critère 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 au 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)

Inconnu	2 (1,4)
---------	---------

Aucune différence n'a été observée au niveau des taux de réponses entre les deux groupes posologiques. Un nombre important de patients qui présentaient une stabilisation de la maladie au moment de l'analyse intermédiaire a obtenu une réponse partielle après une durée plus longue de traitement (médiane de suivi de 31 mois). La durée médiane pour l'obtention d'une réponse était de 13 semaines (IC à 95 % 12–23). La durée médiane jusqu'à l'échec du traitement chez les répondeurs était de 122 semaines (IC à 95 % 106–147), contre 84 semaines (IC à 95 % 71–109) pour la population totale de l'étude. 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, la dose quotidienne a été augmentée à 800 mg chez 103 patients: 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 de l'imatinib.

Etudes cliniques dans le traitement adjuvant des GIST

Dans le cadre du traitement adjuvant, l'imatinib a été évalué dans le cadre d'une étude clinique contrôlée de phase III, multicentrique, en double aveugle contre placebo (Z9001) de longue durée et incluant 773 patients. Les patients étaient âgés de 18 à 91 ans. Les patients inclus avaient eu un diagnostic histologique confirmé de GIST primitive avec immunohistochimie positive pour Kit et une taille tumorale ≥ 3 cm maximum, avec une résection complète de la masse tumorale dans les 14 à 70 jours précédant l'inclusion. Après la résection de la GIST primitive, les patients étaient randomisés dans l'un des deux bras: imatinib à 400 mg/jour ou le placebo correspondant pendant un an.

Le principal critère d'évaluation de l'étude était la survie sans récurrence (SSR), définie comme le délai entre la date de randomisation et la date d'une récurrence ou du décès, quelle que soit la cause.

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

Le risque de récurrence après chirurgie chez des patients présentant une GIST primitive a été évalué rétrospectivement sur la base des facteurs pronostiques suivants: taille de la tumeur, index mitotique, localisation de la tumeur. Les valeurs de l'index mitotique étaient disponibles pour 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 au Tableau 7. Aucun bénéfice n'a été observé dans les groupes à faible et très faible risque. De même, aucun bénéfice n'a été observé en termes de survie globale.

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

Critères de risque	Risque	% de patients	Nombre d'événements / Nombre de patients	Hazard ratio global (IC à 95%)*	Taux de survie sans récurrence (%)	
					12 mois	24 mois
					Imatinib vs placebo	Imatinib vs placebo
NIH	Faible Intermédiaire	29,5 25,7	0/86 vs 2/90 4/75 vs 6/78	N.E. 0,59 (0,17;	100 vs 98,7 100 vs 94,8	100 vs 95,5 97,8 vs 89,5

	Elevé	44,8	21/140 vs 51/127	2,10) 0,29 (0,18; 0,49)	94,8 vs 64,0	80,7 vs 46,6
AFIP	Très faible	20,7	0/52 vs 2/63	N.E.	100 vs 98,1	100 vs 93,0
	Faible	25,0	2/70 vs 0/69	N.E.	100 vs 100	97,8 vs 100
	Modéré	24,6	2/70 vs 11/67	0,16 (0,03;	97,9 vs 90,8	97,9 vs 73,3
	Elevé	29,7	16/84 vs 39/81	0,70) 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 quel que 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 (intervalle: 22 à 84 ans). La durée médiane du suivi était 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 principal critère d'évaluation de l'étude était la survie sans récurrence (SSR), définie comme le délai entre la date de randomisation et la date d'une récurrence ou du décès, quelle que soit la cause.

Un traitement par imatinib sur une durée de 36 mois a allongé significativement la survie sans récurrence par rapport à un traitement de 12 mois par imatinib (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 allongé significativement la survie globale, par rapport à un traitement de 12 mois par imatinib (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 récurrences 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 durant 36 mois était supérieur à un traitement de 12 mois, selon l'analyse en ITT, c'est-à-dire en incluant la population entière de l'étude. Dans une analyse planifiée par sous-groupes par type de mutation, chez les patients ayant des mutations de l'exon 11, le HR de la survie sans récurrence était de 0,35 [IC à 95 %: 0,22, 0,56] en faveur d'un traitement de 36 mois. En raison du faible nombre d'événements observés, aucune conclusion ne peut être tirée pour les autres sous-groupes ayant des mutations moins fréquentes.

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

	Groupe de traitement de 12 mois % (IC)	Groupe de traitement de 36 mois % (IC)
SSR		
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)

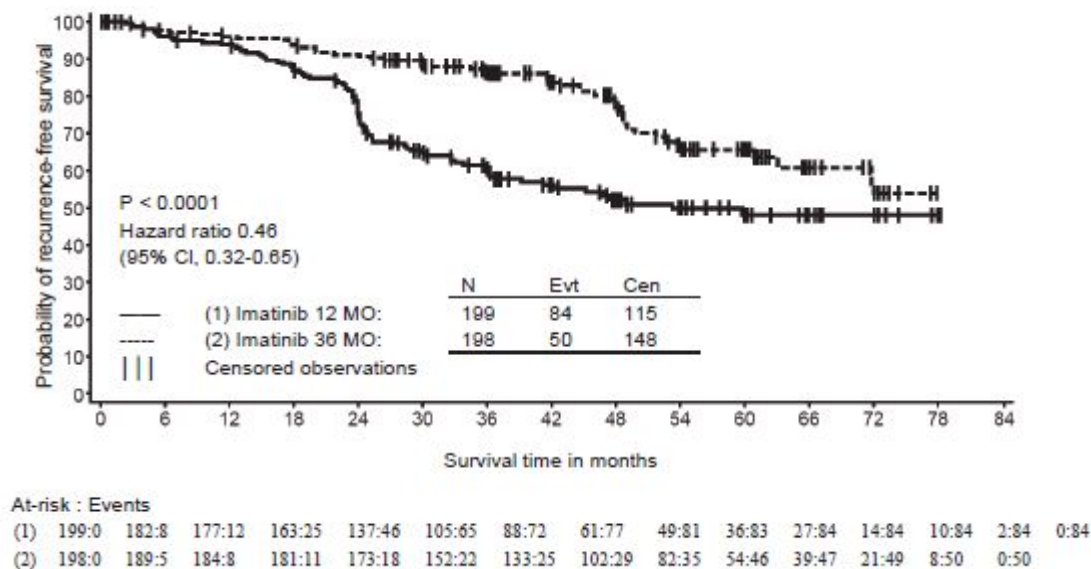
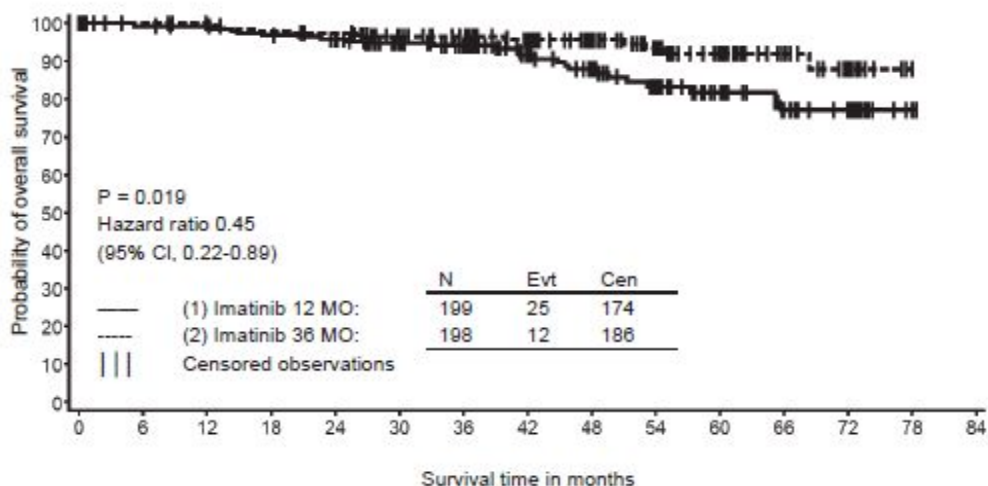


Figure 2 Estimations de Kaplan-Meier pour la survie globale (population ITT)



At-risk : Events

(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 d'une 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. Ces patients étaient âgés de 8 à 18 ans et l'imatinib a été administré à la fois en traitement adjuvant et en phase 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 divergents.

Etudes cliniques dans le DFSP

Une étude de phase II, ouverte et multicentrique (étude B2225), a été menée auprès de 12 patients atteints de DFSP traité par imatinib à 800 mg/jour. Les patients atteints de DFSP étaient âgés de 23 à 75 ans; leur DFSP était métastatique ou en récurrence locale après une chirurgie d'exérèse initiale et n'était pas considéré comme relevant d'une chirurgie d'exérèse supplémentaire au moment de l'entrée dans l'étude. Le principal critère d'efficacité était basé sur les taux de réponses objectives. Parmi les 12 patients inclus, 9 ont présenté une réponse, à savoir 1 réponse complète et 8 réponses partielles. Trois des répondeurs partiels ont été rendus indemnes de maladie par chirurgie. La durée médiane de traitement dans l'étude B2225 était de 6,2 mois, avec une durée maximale de 24,3 mois. Les cas de 6 autres patients, âgés de 18 mois à 49 ans, atteints de DFSP et traités par imatinib, ont été rapportés sous la forme de 5 observations publiées. Les patients adultes rapportés dans la littérature ont été traités par imatinib soit à la posologie de 400 mg/jour (4 cas) soit par 800 mg/jour (1 cas). Cinq (5) patients ont présenté une réponse: 3 patients une réponse complète et 2 patients une réponse partielle. La durée médiane de traitement mentionnée dans la littérature publiée était comprise entre 4 semaines et plus de 20 mois. La translocation t(17:22)[(q22;q13)], ou la protéine issue de ce gène, était présente chez pratiquement tous les répondeurs au traitement par imatinib.

Il n'existe pas d'étude clinique contrôlée chez les patients pédiatriques atteints de DFSP. Cinq (5) cas de patients atteints de DFSP et présentant des réarrangements du gène du récepteur PDGF ont été rapportés dans 3 publications. L'âge de ces patients variait du nouveau-né à 14 ans, et l'imatinib était administré à une posologie de 50 mg par jour ou à des doses comprise entre 400 et 520 mg/m² par jour. Tous les patients ont obtenu 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 au jour 1, puis au jour 7 ou 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 inter-patient 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 la t_{\max}), avec une légère diminution de l'ASC (7,4 %) par rapport 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 significatives, la liaison aux protéines plasmatiques était d'environ 95 %, sur la base des études *in vitro*; il s'agit principalement d'une liaison à l'albumine et aux alpha-glycoprotéines acides, et dans une faible mesure aux lipoprotéines.

Biotransformation

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

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

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

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

Élimination

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

Pharmacocinétique plasmatique

Après administration par voie orale chez le volontaire sain, la demi-vie ($t_{1/2}$) était d'environ 18 h, ce qui suggère qu'une prise quotidienne est appropriée. 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, la cinétique de l'imatinib n'est pas modifiée, mais son accumulation, à l'état d'équilibre est augmentée d'un facteur compris entre 1,5 et 2,5 lors de prises quotidiennes uniques.

Pharmacocinétique chez les patients atteints de GIST

Chez les 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 chez des patients atteints de GIST, on a identifié 3 variables (albumine, taux de leucocytes et bilirubine) qui présentaient une relation statistiquement significative avec la pharmacocinétique de l'imatinib. Une diminution des valeurs de l'albumine était associée à une réduction de la clairance (CL/f) et des valeurs plus élevées du taux de leucocytes 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 pharmacocinétique de population réalisée sur des patients atteints de LMC a montré une légère influence de l'âge sur le volume de distribution (augmentation de 12 % chez les patients > 65 ans), mais cette variation n'est pas considérée comme cliniquement significative. Bien que l'effet du poids corporel sur la clairance de l'imatinib laisse présumer une clairance moyenne de 8,5 l/h pour un patient pesant 50 kg, contre 11,8 l/h pour un patient pesant 100 kg, ces différences ne sont pas jugées suffisantes pour justifier une adaptation de la posologie en fonction du poids corporel. Le sexe n'a aucune influence sur les paramètres cinétiques de l'imatinib.

Pharmacocinétique chez l'enfant

Comme chez l'adulte, l'imatinib était rapidement absorbé après administration orale chez le patient pédiatrique dans des études de phase I et de phase II. Chez l'enfant, l'administration de doses de 260 et 340 mg/m²/jour a induit des concentrations plasmatiques équivalentes à celles obtenues avec les doses de respectivement 400 mg et 600 mg chez le patient adulte. La comparaison de l'ASC₍₀₋₂₄₎ au jour 8 et au jour 1 à la dose de 340 mg/m²/jour a révélé une accumulation d'un facteur 1,7 après des prises unquotidiennes répétées.

Une méta-analyse de données de pharmacocinétique de population issues de patients pédiatriques atteints d'affections hématologiques (LMC, LLA Ph+ ou autres affections hématologiques traitées par l'imatinib), a révélé que la clairance de l'imatinib augmente quand la surface corporelle (SC) augmente. Après correction de l'effet lié à la SC, d'autres caractéristiques démographiques telles que l'âge, le poids corporel, et l'indice de masse corporelle n'avaient aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition à l'imatinib. L'analyse a confirmé que l'exposition à l'imatinib chez les enfants recevant 260 mg/m² une fois par jour (sans dépasser 400 mg une fois par jour) ou 340 mg/m² une fois par jour (sans dépasser 600 mg une fois par jour) était comparable à celle atteinte chez des 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 le rein. Les patients ayant une altération légère à modérée de la fonction rénale présentent une exposition plasmatique supérieure à celle des patients ayant une fonction rénale normale. L'augmentation est d'un facteur 1,5 à 2 fois environ, ce qui correspond à une augmentation de 1,5 fois le taux plasmatique d'AGP, à laquelle l'imatinib est fortement lié. La clairance de l'imatinib libre chez les patients ayant une altération de la fonction rénale est probablement similaire à celle des patients avec une fonction rénale normale, car l'excrétion rénale représente une voie d'élimination mineure de l'imatinib (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

Le foie est un organe cible chez le rat et le chien. Des augmentations faibles à modérées des transaminases et de légères diminutions des taux de cholestérol, des triglycérides, des protéines totales et de l'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 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'azotémie et de la créatinine a été observée chez plusieurs de ces animaux. Chez le rat, une hyperplasie de l'épithélium de transition dans la papille rénale et dans la vessie a été observée à des doses ≥ 6 mg/kg dans l'étude de 13 semaines, sans modification des paramètres sériques ou urinaires. Une augmentation du nombre d'infections opportunistes a été observée avec le traitement chronique par l'imatinib.

Dans une étude de 39 semaines menée chez le singe, la dose sans effet nocif 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'homme, basée sur la surface corporelle. Le traitement a entraîné une aggravation des infections paludéennes, normalement réprimées chez ces animaux.

L'imatinib n'a pas été considéré comme génotoxique dans un test sur cellules bactériennes *in vitro* (test d'AMES), dans un test sur cellules de mammifères *in vitro* (lymphome de souris) et dans un test sur micronoyaux de rat *in vivo*. Toutefois, des effets génotoxiques positifs ont été obtenus avec l'imatinib dans un test sur cellules de mammifères *in vitro* (cellules ovariennes de hamster chinois), dans un test de clastogénicité (aberration chromosomique) 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 également positif dans le test sur le lymphome de souris.

Dans une étude de fertilité, chez le rat mâle traité pendant 70 jours avant accouplement, le poids des testicules et de l'épididyme et le pourcentage de mobilité des spermatozoïdes ont diminué à la dose de 60 mg/kg, qui équivaut environ à la dose clinique maximale de 800 mg/jour, basée sur la surface corporelle. Cet effet n'a pas été observé à des doses ≤ 20 mg/kg. Une réduction légère à modérée de la spermatogenèse a aussi été observée chez le chien à des doses orales ≥ 30 mg/kg. Chez des rats femelles traitées pendant 14 jours avant accouplement et pendant 6 jours de gestation, aucun effet n'a été observé sur l'accouplement ou sur le nombre de femelles gestantes. En revanche, à la dose de 60 mg/kg, les rats femelles ont présenté une perte fœtale post-implantation significative et une diminution du nombre de fœtus vivants. Cet effet n'a pas été observé à des doses ≤ 20 mg/kg.

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

L'imatinib est tératogène chez les rats lorsqu'il est administré au cours de l'organogenèse, à des doses ≥ 100 mg/kg, qui correspond à une dose environ équivalente à la dose clinique maximale de 800 mg/jour, basée sur la surface corporelle. Les effets tératogènes observés sont les suivants : exencéphalie ou encéphalocèle, absence/réduction de l'os frontal et absence des os pariétaux. Ces effets n'ont pas été observés à des doses ≤ 30 mg/kg.

Aucun nouvel organe cible n'a été identifié dans l'étude de toxicologie du développement menée chez le rat jeune (jour 10 à 70 postpartum) par rapport aux organes cibles connus chez le rat adulte. Dans le cadre de l'étude de toxicologie du développement menée chez le rat jeune, on a observé un retard de

l'ouverture vaginale et de la séparation prépucciale à environ 0,3 à 2 fois l'exposition pédiatrique moyenne, à la dose maximale recommandée de 340 mg/m². En outre, une mortalité a été observée chez les jeunes animaux (autour de la phase de sevrage) à une dose correspondant à environ 2 fois l'exposition pédiatrique moyenne, à la dose maximale recommandée de 340 mg/m².

Dans une étude de carcinogénicité d'une durée de 2 ans menée chez le rat, auquel 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 \geq 30 mg/kg/jour. Les causes principales du décès ou du sacrifice mises en évidence par l'examen histo-pathologique des animaux étaient les cardiomyopathies (pour les deux sexes), les néphropathies chroniques en progression (chez les femelles) et des papillomes des glandes prépucciales. Les organes cibles des modifications néoplasiques étaient les reins, la vessie, l'urètre, les glandes prépucciales et clitoridiennes, l'intestin grêle, les glandes parathyroïdes, les glandes surrénales et l'estomac (hors tissu glandulaire).

Des papillomes/carcinomes des glandes prépucciales et clitoridiennes ont été observés à partir des doses de 30 mg/kg/jour, représentant approximativement 0,5 ou 0,3 fois l'exposition journalière (basée sur l'ASC) chez l'homme traité par 400 mg/jour ou 800 mg/jour respectivement, et 0,4 fois l'exposition journalière (basée sur l'ASC) chez l'enfant traité par 340 mg/m²/jour. La dose sans effet observable (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 (hors tissu glandulaire) ont été observés à la dose de 60 mg/kg/jour, représentant environ 1,7 ou 1 fois l'exposition journalière (basée sur l'ASC) chez l'homme traité par 400 mg/jour ou 800 mg/jour respectivement et 1,2 fois l'exposition journalière (basée sur l'ASC) chez l'enfant traité par 340 mg/m²/jour. La dose sans effet observable (NOEL) était de 30 mg/kg/jour.

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

Des lésions non néoplasiques, non 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 l'hypertrophie et la dilatation cardiaques, responsables de signes d'insuffisance cardiaque chez certains animaux.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Cellulose microcristalline
Copolovidone
Crospovidone de type A
Stéarylfumarate de sodium
Silice colloïdale hydrophobe
Silice colloïdale anhydre

Enveloppe de la gélule

Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)

[Pour la posologie de 400 mg]

Oxyde de fer noir (E172)

Encre d'impression

Propylène glycol

Oxyde de fer noir (E172)

[Pour la posologie de 100 mg]

Gomme laque

Hydroxide de potassium

[Pour la posologie de 400 mg]

Glaçure de gomme laque – 45%

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

[Pour la posologie de 100 mg] Plaquette en Al/PVC/Aclar

[Pour la posologie de 400 mg] Plaquette en Al/PVC-PVDC

[Pour la posologie de 100 mg] 24, 48, 50, 60, 96, 120 ou 180 gélules

[Pour la posologie de 400 mg] 10, 30, 50, 90 gélules

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Manipulation de gélules ouvertes par les femmes en âge de procréer

Les études effectuées chez l'animal ayant montré une toxicité sur la reproduction, et le risque potentiel pour le fœtus humain étant inconnu, les femmes en âge de procréer qui ouvrent les gélules doivent être invitées à manipuler leur contenu avec prudence et à éviter tout contact avec la peau/yeux et à éviter d'inhaler le produit (voir rubrique 4.6). Se laver immédiatement les mains après manipulation de gélules ouvertes.

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

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

Imatinib EG 100 mg gélules: BE499360

Imatinib EG 400 mg gélules: BE499377

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

Date de première autorisation: 07/2016.

Date de renouvellement de l'autorisation : 02/11/2020

10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 05/2023.

Date de mise à jour du texte: 04/2022.