

*Espace réservé au cachet
indiquant que le texte a été
approuvé*

Imatinib Devatis

Composition

Principes actifs

Imatinib sous forme de mésilate d'imatinib.

Excipients

Cellulose microcristalline, hypromellose, crospovidone, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, alcool polyvinylique, macrogol, oxyde de fer jaune et rouge (E172), talc, dioxyde de titane (E171).

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

Comprimés pelliculés à 100 mg (sécables), 200 mg et 400 mg.

Indications/Possibilités d'emploi

- Traitement des patients adultes et pédiatriques atteints d'une leucémie myéloïde Ph+ chronique (LMC Ph+) en phase chronique, en phase accélérée ainsi qu'en crise blastique.
- Traitement des patients adultes et pédiatriques atteints d'une leucémie lymphoïde aiguë Ph+ (LLA Ph+) en association avec une chimiothérapie standard.
- Traitement des patients adultes atteints du syndrome hyperéosinophilique (SHE), de maladies myélodysplasiques/myéloprolifératives atypiques (SMD/SMP) ou du sous-type agressif de mastocytose systémique (MS) associé à une éosinophilie et soit à une mutation alpha ou bêta du récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF), soit à une protéine de fusion FIP1L1-PDGFR-alpha.
- Traitement d'adultes atteints d'un dermatofibrosarcome protubérant (DFSP) non résécable, récidivant ou métastatique.

Posologie/Mode d'emploi

Le traitement doit être instauré par un médecin ayant de l'expérience dans le traitement des patients avec des maladies cancéreuses.

La dose prescrite sera prise avec un grand verre d'eau au cours d'un repas.

Pour les adultes, les doses journalières de 400 mg ou de 600 mg seront administrées en prises uniques et les doses journalières de 800 mg réparties en 2 prises de 400 mg (matin et soir).

Une description de la posologie exacte chez les patients pédiatriques est disponible à la rubrique *Groupes de patients particuliers*.

Posologie dans la LMC Ph+

Adultes

La dose recommandée d'Imatinib Devatis est de 400 mg/j chez les patients adultes en phase chronique et de 600 mg/j chez les patients en phase accélérée et en crise blastique.

Pour le traitement de première intention de la LMC Ph+ chez des patients avec des taux de leucocytes >50'000/ μ l, toutes les expériences ont été faites après un traitement par l'hydroxyurée. Au début, il peut être nécessaire d'ajouter ce traitement complémentaire au traitement par Imatinib Devatis.

Une augmentation de la dose de 400 mg/j à 600 mg/j ou de 600 mg/j à 800 mg/j peut être envisagée en l'absence d'effets indésirables graves et si les valeurs hématologiques le permettent en tenant compte des conditions suivantes: progression de la maladie due à une réponse hématologique insuffisante après au moins 3 mois de traitement, absence de réponse cytogénétique après 12 mois de traitement.

Ajustement de la posologie dans la LLA Ph+

La posologie recommandée chez les patients adultes atteints de LLA Ph+ est de 600 mg/j en association avec une chimiothérapie standard.

Posologie dans le sous-type agressif de la MS

La posologie recommandée d'Imatinib Devatis chez les patients adultes atteints de MS agressive sans la mutation D816V de KIT ou avec un statut mutationnel inconnu ou présentant une réponse insuffisante à d'autres traitements est de 400 mg/j.

La posologie initiale recommandée est de 100 mg/j chez les patients présentant une MS agressive avec une éosinophilie, une affection hématologique clonale liée à la kinase de la protéine de fusion FIP1L1-PDGFR-alpha. En l'absence d'effets indésirables, une augmentation de la dose de 100 mg/j à 400 mg/j peut être envisagée lorsque des examens appropriés ont révélé une réponse insuffisante au traitement.

Posologie dans le SHE

La posologie recommandée d'Imatinib Devatis est de 100 mg/j chez les patients adultes atteints de SHE.

Une augmentation de la dose 100 mg/j à 400 mg/j peut être envisagée en l'absence d'effets indésirables si les bilans adéquats montrent une réponse insuffisante sous traitement de 100 mg/j par Imatinib Devatis.

Posologie dans les SMD/SMP atypiques avec éosinophilie

La posologie recommandée d'Imatinib Devatis est de 400 mg/j chez les patients adultes atteints de SMD/SMP atypiques avec éosinophilie et réarrangement du gène du PDGFR alpha ou bêta.

Posologie dans le DFSP

La posologie recommandée d'Imatinib Devatis est de 400 mg/j chez les patients adultes atteints de DFSP. Si nécessaire, la dose peut être augmentée à 800 mg/j.

Ajustement de la posologie du fait d'effets indésirables

En cas de survenue d'évènements indésirables non hématologiques sévères (comme une rétention liquidienne sévère), le traitement par Imatinib Devatis doit être interrompu jusqu'à disparition de l'effet secondaire. Le traitement peut ensuite être repris en fonction de la gravité initiale de la réaction.

Ajustement de la posologie en cas de toxicité hépatique grave

En cas d'augmentation de la bilirubine $>3\times$ la norme supérieure ou des transaminases $>5\times$ la norme supérieure, le traitement par Imatinib Devatis doit être interrompu jusqu'à ce que la valeur de la bilirubine s'abaisse à $<1.5\times$ la norme supérieure, respectivement à $<2.5\times$ pour la norme supérieure des transaminases. Le traitement par Imatinib Devatis peut alors être repris à dose journalière réduite.

Chez l'adulte, la dose journalière sera diminuée de 400 mg à 300 mg, de 600 mg à 400 mg ou de 800 mg à 600 mg et chez les enfants et les adolescents, la dose journalière sera diminuée de 340 mg/m² à 260 mg/m².

Ajustement de la posologie en cas de neutropénie ou de thrombopénie

LMC Ph+ en phase accélérée ou en crise blastique, LLA Ph+ (dose initiale 600 mg/j chez l'adulte, resp. 340 mg/m²/j chez l'enfant et l'adolescent): en cas de neutropénie et de thrombopénie sévères (granulocytes neutrophiles $<0.5\times 10^9/l$ et/ou thrombocytes $<10\times 10^9/l$), il convient d'évaluer si la cytopénie est en rapport avec la leucémie (ponction de la moelle osseuse ou biopsie). Si la cytopénie n'est pas due à la leucémie, une réduction de la posologie à 400 mg/j chez l'adulte resp. à 260 mg/m²/j chez l'enfant et l'adolescent est recommandée. En cas de persistance de la cytopénie au-delà de 2 semaines, une réduction supplémentaire à 300 mg/j chez l'adulte, resp. à 200 mg/m²/j chez l'enfant et l'adolescent est recommandée. En cas de persistance de la cytopénie au-delà de 4 semaines, toujours sans lien avec la leucémie, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le nombre des granulocytes neutrophiles soit $\geq 1\times 10^9/l$ et celui des thrombocytes $\geq 20\times 10^9/l$; par la suite, le traitement peut être repris avec une posologie de 300 mg/j resp. 200 mg/m²/j chez l'enfant et l'adolescent.

Sous-type agressif de MS associée à une éosinophilie (dose initiale 100 mg/j): le traitement par Imatinib Devatis doit être interrompu lorsque le nombre des granulocytes neutrophiles est $<1.0\times 10^9/l$

et/ou celui des thrombocytes $<50 \times 10^9/l$, et ce jusqu'à ce que le nombre des granulocytes neutrophiles soit $\geq 1.5 \times 10^9/l$ et celui des thrombocytes $\geq 75 \times 10^9/l$. Le traitement peut alors être repris à la posologie de 100 mg/j.

LMC Ph+ en phase chronique, sous-type agressif de MS, SMD/SMP atypiques associés à une éosinophilie et à un réarrangement du gène du PDGFR-alpha ou bêta, DFSP (dose initiale 400 mg/j): le traitement par Imatinib Devatis doit être interrompu lorsque le nombre des granulocytes neutrophiles est $<1.0 \times 10^9/l$ et/ou celui des thrombocytes $<50 \times 10^9/l$, et ce jusqu'à ce que le nombre des granulocytes neutrophiles atteigne $\geq 1.5 \times 10^9/l$ et celui des thrombocytes $\geq 75 \times 10^9/l$. Le traitement peut alors être repris à la posologie de 400 mg/j. Si des valeurs critiques réapparaissent, le traitement pourra être repris à la dose réduite de 300 mg/j après une interruption.

SHE (dose initiale 100 mg/j): le traitement par Imatinib Devatis doit être interrompu lorsque le nombre des granulocytes neutrophiles est $<1.0 \times 10^9/l$ et/ou celui des thrombocytes $<50 \times 10^9/l$, et ce jusqu'à ce que le nombre des granulocytes neutrophiles soit $\geq 1.5 \times 10^9/l$ et celui des thrombocytes $\geq 75 \times 10^9/l$. Le traitement peut alors être repris à la posologie précédente (c.-à-d. à la dose administrée avant l'apparition des effets secondaires sévères).

Groupes de patients particuliers

Insuffisance hépatique

Les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée doivent recevoir en premier lieu une dose d'Imatinib Devatis de 400 mg/j ou moins, en fonction de la posologie recommandée dans l'indication pour laquelle le traitement a été instauré. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (bilirubine $>3 \times$ la norme supérieure), une dose faible de 100 mg/j est recommandée et en l'absence d'effets indésirables, une augmentation de la dose de 100 mg/j à 400 mg/j peut être envisagée.

Insuffisance rénale

Comme la clairance rénale de l'imatinib est négligeable, aucune diminution de la clairance du principe actif libre n'est attendue chez les patients insuffisants rénaux. Les patients présentant une insuffisance rénale ou dialysés peuvent recevoir en premier lieu une dose d'Imatinib Devatis de 400 mg/j ou moins, en fonction de la posologie recommandée dans l'indication pour laquelle le traitement a été instauré (voir «Pharmacocinétique»). La prudence est toutefois de mise chez ces patients. La dose sera diminuée en cas d'intolérance ou augmentée en cas d'absence d'effet (voir «Mises en garde et précautions»).

Enfants et adolescents

L'expérience chez les patients pédiatriques est limitée et ne concerne que la LMC et la LLA Ph+. La détermination de la posologie chez l'enfant doit se fonder sur la surface corporelle (mg/m^2). La dose quotidienne recommandée est de $340 mg/m^2$ (dose maximale 600 mg). La dose calculée doit chaque

fois être arrondie au multiple de 100 mg le plus proche. Chez les enfants (<12 ans) il faut si possible arrondir au multiple de 50 mg le plus proche.

On ne dispose d'aucune expérience concernant le traitement des enfants de moins de 2 ans atteints de LMC ni celui des enfants de moins de 1 an atteints de LLA Ph+.

Le traitement peut être administré en une dose quotidienne unique ou alors la dose quotidienne peut être divisée en deux prises - une le matin et une le soir.

Pour les patients (enfants) qui ne peuvent pas avaler les comprimés pelliculés, ceux-ci peuvent être désagrégés dans de l'eau non gazeuse ou dans du jus de pomme (un comprimé pelliculé de 100 mg dans env. 50 ml, un comprimé pelliculé de 200 mg dans env. 100 ml, un comprimé pelliculé de 400 mg dans env. 200 ml). La suspension doit être absorbée immédiatement après dissolution complète du/des comprimé/s (remuer!).

Ajustement de la dose en cas de neutropénie ou de thrombopénie chez l'enfant et chez l'adolescent

Le traitement par Imatinib Devatis doit être interrompu lorsque le nombre des granulocytes neutrophiles est $<1.0 \times 10^9/l$ et/ou celui des thrombocytes $<50 \times 10^9/l$, et ce jusqu'à ce que le nombre des granulocytes neutrophiles soit $\geq 1.5 \times 10^9/l$ et celui des thrombocytes $\geq 75 \times 10^9/l$. Le traitement peut alors être repris à la posologie de 340 mg/m²/j. Si des valeurs critiques réapparaissent, le traitement pourra être repris à la dose réduite de 260 mg/m²/j après une interruption.

Patients âgés

Aucune recommandation particulière n'est nécessaire concernant la posologie chez les patients âgés.

Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

Mises en garde et précautions

Patients atteints de maladie cardiaque ou d'insuffisance rénale

Les patients atteints de maladie cardiaque, ayant des facteurs de risque d'insuffisance cardiaque ou des antécédents d'insuffisance rénale doivent être surveillés attentivement. Tout patient présentant des signes de maladie cardiaque ou rénale doit être soigneusement évalué et traité.

Une réduction significative de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et la survenue d'une insuffisance cardiaque congestive ont été rapportées dans des cas isolés sous traitement par l'imatinib. Dans des expérimentations animales, l'inhibition de la kinase c-Abl a entraîné une réponse au stress des cellules myocardiques et la survenue d'une cardiomyopathie a été observée dans l'étude de cancérogénicité effectuée chez le rat. C'est pourquoi les patients présentant des facteurs de risques cardiovasculaires ou une cardiopathie manifeste doivent être soigneusement surveillés. Chez les patients âgés ou atteints de cardiopathies, la fraction d'éjection ventriculaire gauche devra être déterminée avant de commencer le traitement par Imatinib Devatis. Les patients présentant des

signes d'insuffisance cardiaque au cours du traitement devront faire l'objet d'un bilan approfondi et recevoir un traitement adapté à leurs symptômes cliniques.

Chez les patients atteints d'un syndrome hyperéosinophilique (SHE) associé à une atteinte cardiaque, des cas isolés de choc cardiogénique et d'insuffisance de la fonction cardiaque gauche ont été rapportés lors de l'instauration d'un traitement par l'imatinib. Ces complications semblent réversibles après l'administration d'une corticothérapie systémique, la mise en œuvre de mesures d'assistance circulatoire et l'interruption temporaire de l'imatinib. Les syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs et la mastocytose systémique peuvent être associés à des niveaux élevés d'éosinophiles. La réalisation d'un échocardiogramme et le dosage sérique de la troponine doivent être envisagés chez les patients atteints de SHE, de SMD/SMP ou de MS en association avec des taux élevés d'éosinophiles. Si l'un de ces examens devait être anormal, l'administration prophylactique d'une corticothérapie systémique (1-2 mg/kg) pendant une ou deux semaines en association avec l'imatinib doit être envisagée au début du traitement.

Un traitement à long terme par l'imatinib peut être accompagné d'une diminution cliniquement significative de la fonction rénale. Par conséquent, la fonction rénale doit être contrôlée avant le début du traitement par Imatinib Devatis et étroitement surveillée pendant le traitement. Cette surveillance doit être particulièrement attentive chez les patients présentant des facteurs de risque de trouble de la fonction rénale. Si un trouble de la fonction rénale est observé, un traitement adéquat doit être instauré conformément aux recommandations thérapeutiques usuelles.

Hépatotoxicité

La fonction hépatique (transaminases, bilirubine, phosphatase alcaline) doit être évaluée avant l'instauration du traitement, puis tous les mois ou en fonction de la situation clinique. Si nécessaire, on procédera à une adaptation des doses. Chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique (légère, modérée ou sévère), la formule sanguine et les enzymes hépatiques feront l'objet d'un suivi attentif (voir «Posologie/Mode d'emploi»).

Lors de l'association d'imatinib avec une chimiothérapie chez des patients atteints de LLA Ph+, une hépatotoxicité réversible et non réversible (degré 3/4) parfois fatale a été observée.

Rétention liquidienne

Des cas de rétention liquidienne sévère (épanchement pleural, œdème, œdème pulmonaire, ascite, œdème superficiel) ont été décrits chez environ 2.5% des patients traités par l'imatinib pour une LMC Ph+ nouvellement diagnostiquée. Il est donc recommandé de peser régulièrement les patients. Une prise de poids devra faire l'objet d'un examen plus approfondi et, si nécessaire, des mesures thérapeutiques adéquates devront être prises. Chez les enfants en particulier, une rétention liquidienne peut survenir sans œdèmes apparents.

La prudence est aussi recommandée en cas de glaucome (voir «Effets indésirables»).

Hémorragie gastro-intestinale

Dans le cadre de l'expérience après la commercialisation, l'ectasie vasculaire antrale gastrique (syndrome GAVE), un cas rare d'hémorragie gastro-intestinale, a été signalée chez des patients atteints de LMC, LLA et d'autres maladies. C'est pourquoi les patients doivent être étroitement contrôlés en début de et pendant le traitement par Imatinib Devatis pour déceler une éventuelle symptomatologie digestive. Si nécessaire, une interruption du traitement par Imatinib Devatis doit être envisagée (voir «Effets indésirables»).

Hypothyroïdie

Des cas d'hypothyroïdie clinique ont été rapportés sous imatinib chez des patients ayant subi une thyroïdectomie et recevant de la lévothyroxine comme traitement de substitution. Les taux de thyroïdostimuline (TSH) de ces patients doivent donc être étroitement surveillés.

Tests de laboratoire

Une numération sanguine complète doit être effectuée une fois par semaine pendant le premier mois de traitement par Imatinib Devatis, tous les 14 jours pendant le deuxième mois de traitement puis au besoin par la suite (par ex. tous les 2-3 mois). En cas d'apparition d'une neutropénie ou d'une thrombopénie sévère, la posologie doit être adaptée (voir «Posologie/Mode d'emploi»).

Syndrome de lyse tumorale

Des cas de syndrome de lyse tumorale (SLT) ont été rapportés. Par conséquent, il est recommandé de traiter une déshydratation cliniquement significative et des niveaux élevés d'acide urique avant de commencer le traitement par Imatinib Devatis. (voir «Effets indésirables»).

Réactivation du virus de l'hépatite B

Chez les patients qui sont porteurs chroniques du virus de l'hépatite B, on observe une réactivation de ce virus après avoir pris des inhibiteurs de tyrosine kinase BCR-ABL (ITK). Dans certains cas, cela a conduit à de graves insuffisances hépatiques ou à une hépatite fulminante, qui ont rendu nécessaire une transplantation du foie ou ont conduit au décès (voir «Effets indésirables»).

Les patients doivent être examinés quant à une infection par l'hépatite B avant le début d'un traitement par l'imatinib. Les patients actuellement traités par l'imatinib, doivent subir un test de référence pour une infection par l'hépatite B pour identifier les porteurs chroniques du virus. Un spécialiste des affections hépatiques et du traitement de l'hépatite B doit être consulté avant de commencer le traitement chez les patients avec sérologie positive pour l'hépatite B (y compris ceux avec maladie active). Ceci doit être réalisé également chez les patients qui ont eu, pendant le traitement, des résultats positifs au test de l'infection par l'hépatite B. Les porteurs du virus de l'hépatite B ayant besoin d'un traitement par l'imatinib, doivent être étroitement surveillés quant aux signes et symptômes d'une infection active par l'hépatite B pendant le traitement ainsi que pendant plusieurs mois après la fin du traitement.

Microangiopathie thrombotique

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL (ITK) ont été associés à la microangiopathie thrombotique (MAT), entre autres dans des rapports sur des cas isolés concernant l'imatinib (voir «Effets indésirables»). En cas de résultats de laboratoire ou de résultats cliniques associés à une MAT chez un patient prenant Imatinib Devatis, le traitement doit être arrêté et la MAT doit faire l'objet d'un examen approfondi incluant la détermination de l'activité de l'ADAMTS-13 et le dosage des anticorps anti-ADAMTS-13. En cas d'un taux d'anticorps anti-ADAMTS-13 accru en rapport avec une faible activité de l'ADAMTS-13, le traitement par Imatinib Devatis ne doit pas être repris.

Fertilité

Aucune étude n'a été faite chez l'homme pour étudier si la prise d'imatinib peut avoir un effet sur la fertilité masculine et sur la spermatogenèse. Les patients de sexe masculin soucieux de l'impact du traitement par Imatinib Devatis sur leur fertilité doivent consulter leur médecin (voir «Données précliniques»).

Enfants et adolescents

Des cas de ralentissement de la croissance ont été rapportés chez certains enfants et adolescents pré-pubères traités par l'imatinib. Chez les enfants, les effets à long terme causés par un traitement de longue durée par l'imatinib sur la croissance ne sont pas connus. Par conséquent, une surveillance étroite de la croissance est donc recommandée chez les enfants traités par l'imatinib (voir «Effets indésirables»).

Un contrôle de la réponse au traitement par Imatinib Devatis doit être effectué systématiquement chez les patients atteints de LMC Ph+, tout comme en cas de modification du traitement, afin de détecter une réponse insuffisante, la perte de réponse au traitement, une compliance insuffisante des patients ou une éventuelle interaction médicamenteuse. En fonction des résultats du contrôle, la gestion du traitement de la LMC doit être adaptée.

Interactions

Médicaments pouvant modifier les concentrations plasmatiques d'imatinib

Inhibiteurs du CYP3A4

Chez des volontaires ayant reçu simultanément une dose unique de kétoconazole, une élévation significative des taux plasmatiques d'imatinib (augmentation de la C_{max} moyenne et de l'AUC de 26%, resp. 40%) a été observée. On ne dispose pas de données avec d'autres inhibiteurs du CYP3A4 (par ex. itraconazole, érythromycine, clarithromycine).

Inducteurs du CYP3A4

Chez des volontaires, un traitement par la rifampicine a entraîné une augmentation de la clairance de l'imatinib de 3.8× (intervalle de confiance 90% = 3.5 à 4.3×) et une diminution de la C_{max} , de l'AUC₍₀₋

²⁴⁾ ainsi que de l'AUC_(0-∞) de 54%, resp. 68% et resp. 74%. Dans les études cliniques, une diminution des taux plasmatiques d'imatinib a été observée suite à l'administration concomitante de carbamazépine, d'oxcarbazépine, de phénytoïne, de fosphénytoïne, de phénobarbital ou de primidone, ce qui a entraîné une absence de réponse thérapeutique. Dans deux études publiées, l'administration simultanée d'imatinib et d'une préparation à base de millepertuis a conduit à une diminution de 30-32% de l'AUC de l'imatinib. Des problèmes du même ordre sont à prévoir avec d'autres inducteurs du CYP3A4 (par exemple dexaméthasone). Pour cette raison l'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 et d'imatinib doit être évitée.

Médicaments dont les taux plasmatiques peuvent être influencés par Imatinib Devatis

L'imatinib provoque une élévation de la C_{max} moyenne et de l'AUC de la simvastatine (substrat du CYP3A4) de 2 resp. 3.5 fois. L'imatinib peut conduire à une élévation des taux plasmatiques d'autres produits métabolisés par le système CYP3A4 (par ex. benzodiazépines, antagonistes du Ca à base de dihydropyridine, autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, etc.). Par conséquent, la prudence est de rigueur en cas d'administration concomitante d'Imatinib Devatis et de substrats du CYP3A4 possédant une marge thérapeutique étroite (par ex. ciclosporine, pimozide).

In vitro

In vitro, l'imatinib inhibe l'activité du CYP2D6 à des concentrations similaires à celles qui affectent l'activité du CYP3A4.

De même, l'imatinib inhibe *in vitro* l'activité des CYP2C9 et CYP2C19. Lors d'administration concomitante de warfarine, une prolongation du TP a été observée. Le traitement par les coumarines doit donc être sujet au contrôle sans délai du TP lors de l'instauration et de l'interruption du traitement par Imatinib Devatis ainsi que lors des adaptations posologiques.

In vitro, l'imatinib inhibe l'O-glucuronidation du paracétamol. Dans une étude clinique conduite auprès de 12 patients qui ont reçu 400 mg d'imatinib par jour et une dose unique de 1 g de paracétamol, aucune modification significative de la glucuronidation du paracétamol n'a été mise en évidence. Il n'existe pas de données relatives à la prise de doses répétées de paracétamol. La prudence est de rigueur lors de l'administration concomitante chronique d'Imatinib Devatis et de paracétamol.

In vivo

Des doses d'imatinib de 400 mg 2x/j n'ont eu *in vivo* aucun effet cliniquement pertinent sur le métabolisme du métoprolol dépendant du CYP2D6.

Grossesse, Allaitement

Chez les femmes en âge de procréer qui prennent Imatinib Devatis, une contraception efficace (méthodes associées à un taux de grossesse inférieur à 1%) doit être conseillée pendant le traitement et cette contraception doit être encore utilisée pendant 15 jours après l'arrêt d'Imatinib Devatis.

Grossesse

Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction, y compris une tératogénicité chez le rat (voir «Données précliniques/toxicité sur la reproduction»). Il n'existe aucune étude clinique sur l'emploi de l'imatinib chez la femme enceinte.

Des cas de malformations létales, de fausses-couches et d'anomalies congénitales ont été rapportés lors de la surveillance post-marketing. Imatinib Devatis ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. Si Imatinib Devatis est utilisé au cours de la grossesse, la patiente doit être informée du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

L'imatinib et son métabolite actif peuvent passer dans le lait maternel humain. Le rapport lait/plasma calculé s'est révélé être de 0.5 pour l'imatinib et de 0.9 pour le métabolite, ce qui suggère une distribution plus élevée du métabolite dans le lait. En considérant la concentration combinée de l'imatinib et de son métabolite ainsi que la quantité de lait maximale ingérée chaque jour par les nourrissons, l'exposition totale attendue devrait être faible (env. 10% de la dose thérapeutique). Des effets secondaires graves pouvant survenir chez l'enfant allaité, l'allaitement pendant le traitement et pendant au moins 15 jours après la fin du traitement par Imatinib Devatis n'est pas recommandé.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Il n'existe aucune donnée particulière sur une possible influence de l'imatinib sur l'aptitude à la conduite ou l'utilisation de machines.

Comme des effets indésirables, tels que fatigue, faiblesse, nausées, vomissements, vertiges ou vision trouble peuvent survenir au cours d'un traitement par Imatinib Devatis, la prudence est de rigueur lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

Effets indésirables

Le profil de sécurité général de l'imatinib en utilisation clinique porte sur plus de douze ans d'expérience. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (> 10%) étaient la neutropénie, la thrombopénie, l'anémie, les céphalées, la dyspepsie, les œdèmes, la prise de poids, les nausées, les vomissements, les crampes musculaires, les douleurs musculaires et osseuses, les diarrhées, les éruptions cutanées, la fatigue et les douleurs abdominales. Les événements étaient d'intensité légère à modérée.

Le profil de sécurité de l'imatinib est comparable chez les patients adultes et les patients pédiatriques atteints de leucémie Ph+.

Dans les cas de leucémie Ph+, la gravité de la myélosuppression était plus élevée. Des effets gastro-intestinaux, tels qu'une obstruction, une perforation et une ulcération gastro-intestinales, une hépatotoxicité, une insuffisance rénale aiguë, une hypophosphatémie, des effets secondaires

respiratoires graves, un syndrome de lyse tumorale et un ralentissement de la croissance chez les enfants sont des effets indésirables rares spécifiques à l'indication.

Un ajustement de la dose peut être nécessaire selon la gravité des événements.

Les effets indésirables suivants ont été observés.

Fréquences: «très fréquents» ($\geq 1/10$); «fréquents» ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); «occasionnels» ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$); «rares» ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$); «très rares» ($< 1/10\ 000$), y compris les cas isolés.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)

Rares: syndrome de lyse tumorale.

Affections du système immunitaire

Très rares: anaphylaxie.

Infections et infestations

Occasionnels: sepsis, pneumonie (notamment dans la LMC en phase d'accélération et en crise blastique), herpes simplex, zona, rhinopharyngite, sinusite, cellulite, infection des voies respiratoires supérieures, grippe, infection des voies urinaires, gastro-entérite.

Rares: infections mycosiques.

Fréquence inconnue: réactivation de l'hépatite B.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquents: neutropénie (14%), thrombopénie (14%), anémie (11%).

Fréquents: pancytopénie, neutropénie fébrile.

Occasionnels: lymphopénie, dépression médullaire, thrombocythémie, éosinophilie, lymphadénopathie.

Rares: anémie hémolytique, microangiopathie thrombotique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquents: prise de poids (14%).

Fréquents: anorexie, perte de poids.

Occasionnels: hypokaliémie, hypophosphatémie, hyponatrémie, augmentation de l'appétit, diminution de l'appétit, déshydratation, goutte, hyperuricémie, hypercalcémie, hyperglycémie.

Rares: hypomagnésémie, hyperkaliémie.

Affections psychiatriques

Fréquents: insomnie.

Occasionnels: dépression, oppression, réduction de la libido.

Rares: confusion.

Affections du système nerveux

Très fréquents: céphalées (11%).

Fréquents: endormissement, paresthésies, troubles du goût, hypoesthésie.

Occasionnels: hémorragies cérébrales, syncope, sciatique, neuropathie périphérique, envie de dormir, migraine, troubles de la mémoire, syndrome des jambes sans repos, tremblements, œdème cérébral.

Rares: hypertension intracrânienne, convulsions, névrite optique.

Affections oculaires

Fréquents: œdème palpébral, augmentation des sécrétions lacrymales, hémorragie conjonctivale, conjonctivite, sécheresse oculaire, vision trouble.

Occasionnels: irritation oculaire, douleurs oculaires, œdème orbitaire, hémorragie de la sclérotique, hémorragie rétinienne, blépharite, œdème maculaire.

Rares: œdème papillaire, glaucome, cataracte, hémorragie du corps vitré.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Occasionnels: vertiges, acouphènes, perte auditive.

Affections cardiaques

Occasionnels: palpitations cardiaques, insuffisance cardiaque congestive (sur la base des années-patients, se rencontre plus souvent lors de LMC en phase accélérée et en phase blastique que lors de LMC en phase chronique), œdème pulmonaire, tachycardie.

Rares: arythmies, fibrillations auriculaires, arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, angine de poitrine, épanchement péricardique, péricardite, tamponnade cardiaque.

Affections vasculaires

Fréquents: bouffées vasomotrices, hémorragie (plus fréquent lors de LMC en phase accélérée et en phase blastique).

Occasionnels: hypertension, hématome (notamment lors de LMC en phase accélérée et en phase blastique), hématomes sous-duraux, extrémités froides, hypotension, syndrome de Raynaud, thrombose/embolie.

Très rares: choc anaphylactique.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquents: épistaxis, dyspnée, toux.

Occasionnels: épanchement pleural (plus fréquent lors de LMC en phase accélérée et en phase blastique que lors de LMC en phase chronique), douleurs du pharynx et de la gorge, pharyngite, insuffisance respiratoire aiguë (y compris des cas mortels chez des patients à un stade avancé de la maladie, présentant des infections sévères, des neutropénies sévères et d'autres troubles cliniques concomitants sévères), pneumopathie interstitielle diffuse.

Rares: douleurs pleurales, fibrose pulmonaire, hypertension pulmonaire, hémorragie pulmonaire.

Affections gastro-intestinales

Très fréquents: nausées (51%), vomissements (25%), diarrhées (25%), dyspepsies (13%), douleurs abdominales (14%).

Fréquents: ballonnements, flatulences, constipation, reflux gastro-œsophagien, bouche sèche, gastrite.

Occasionnels: stomatite, ulcérations buccales, iléus/obstruction intestinale, hémorragies gastro-intestinales, méléna, œsophagite, ascite, ulcère gastrique, hématomérose, chéillite, dysphagie, pancréatite, éructations, hémorragie tumorale, perforation gastro-intestinale (y compris des cas avec issue fatale).

Rares: colite, iléus, côlon irritable, diverticulite, ectasie vasculaire antrale gastrique (syndrome GAVE).

Affections hépatobiliaires

Fréquents: élévation des enzymes hépatiques.

Occasionnels: ictère, hépatite, hyperbilirubinémie.

Rares: insuffisance hépatique et nécrose hépatique (dont des cas létaux).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquents: œdèmes périorbitaires (32%), dermatite/eczéma/rash (26%).

Fréquents: œdème de la face, prurit, érythème, sécheresse cutanée, alopecie, sueurs nocturnes, sensibilité à la lumière.

Occasionnels: exanthème pustuleux, pétéchies, contusions, sudation augmentée, urticaire, ecchymoses, tendance accrue aux ecchymoses, ongles cassants, folliculite, purpura, hypotrichose, hyper- ou hypopigmentation cutanée, psoriasis, dermite exfoliative, éruption bulleuse, érythrodysesthésie palmo-plantaire, panniculite (incluant érythème noueux).

Rares: éruption vésiculaire, syndrome de Stevens-Johnson, dermatose aiguë fébrile neutrophilique (syndrome de Sweet), coloration des ongles, œdème angioneurotique, érythème polymorphe, vasculite leucocytoclastique, pustulose exanthématique aiguë généralisée, kératose lichénoïde, lichen ruber plan, pemphigus.

Très rares: nécrolyse épidermique toxique, pseudoporphyrie.

Fréquence inconnue: éruption cutanée d'origine médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS Syndrom).

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Très fréquents: spasmes et crampes musculaires (36%), douleurs musculosquelettiques pendant et après l'arrêt du traitement par l'imatinib, y compris myalgies (14%), arthralgies (14%), douleurs osseuses (5%).

Fréquents: tuméfaction des articulations.

Occasionnels: raideur articulaire et musculaire, ostéonécrose.

Rares: faiblesse musculaire, arthrite, rhabdomyolyse/myopathie.

Fréquence inconnue: ralentissement de la croissance chez l'enfant.

Affections du rein et des voies urinaires

Occasionnels: insuffisance rénale aiguë, douleur rénale, pollakiurie, hématurie.

Fréquence inconnue: insuffisance rénale chronique.

Affections des organes de reproduction et du sein

Occasionnels: gynécomastie, dysfonction érectile, gonflement des seins, œdème du scrotum, ménorragies, menstruations irrégulières, douleurs des mamelons, troubles sexuels.

Très rares: kyste hémorragique du corps jaune/kyste folliculaire hémorragique (ovarien).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquents: rétention liquidienne et œdèmes périphériques (56%), fatigue (15%).

Fréquents: état fébrile, faiblesse, œdèmes généralisés du tissu sous-cutané, frissons, rigidité.

Occasionnels: douleurs mammaires, indisposition.

Investigations

Occasionnels: augmentations des valeurs sanguines de la créatinine, de la créatine kinase, du lactate déshydrogénase et de la phosphatase alcaline.

Rares: augmentation des valeurs de l'amylase sanguine.

Réactivation de l'hépatite B

Des réactivations de l'hépatite B ont été observées en rapport avec les inhibiteurs de tyrosine kinase BCR-ABL. Dans certains cas, cela a conduit à une insuffisance hépatique aiguë ou à une hépatite fulminante, qui ont rendu nécessaire une transplantation du foie ou ont conduit au décès (voir la rubrique «Mises en garde et précautions»).

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne EIVIS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Surdosage

L'expérience avec des doses supérieures aux doses thérapeutiques est limitée. Des cas isolés de surdosage d'imatinib ont été rapportés spontanément ou publiés dans la littérature. En règle générale, l'évolution rapportée dans ces cas était une amélioration ou un rétablissement. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé et traité symptomatiquement de façon appropriée.

Les événements suivants ont été rapportés pour différents degrés de surdosage:

Surdosage chez l'adulte:

De 1200 à 1600 mg (pour des durées différentes allant de 1 à 10 jours): nausées, vomissements, diarrhée, rash, érythème, œdèmes, tuméfactions, fatigue, crampes musculaires, thrombopénie, pancytopénie, douleurs hypogastriques, céphalées, diminution de l'appétit. De 1800 à 3200 mg (jusqu'à 3200 mg par jour pendant 6 jours): faiblesse, myalgie, augmentation du taux de CPK, augmentation du taux de bilirubine, douleurs gastro-intestinales. 6400 mg (dose unique): un seul cas a été rapporté dans la littérature avec des nausées, des vomissements, des douleurs hypogastriques,

de la fièvre, une tuméfaction du visage, une diminution du nombre de neutrophiles et une augmentation des taux de transaminases.

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

Surdosage chez l'enfant:

Un garçon âgé de 3 ans a présenté des vomissements, une diarrhée et une anorexie après la prise d'une dose unique de 400 mg. Un autre garçon de 3 ans a présenté une diminution du nombre de globules blancs et une diarrhée après la prise d'une dose unique de 980 mg.

Propriétés/Effets

Code ATC

L01XE01

Mécanisme d'action

L'imatinib est un inhibiteur de protéine tyrosine kinase de faible poids moléculaire qui inhibe l'activité de la tyrosine kinase (TK) Bcr-Abl au niveau cellulaire *in vitro* et *in vivo*. De plus, plusieurs récepteurs à activité TK sont inhibés: KIT, le récepteur du facteur des cellules souches (SCF), codé par le proto-oncogène c-Kit, les récepteurs à domaine discoïdine (DDR1 et DDR2), le récepteur du facteur de stimulation des colonies (CSF-1R) et les récepteurs alpha et bêta du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR-alpha et PDGFR-beta). L'imatinib peut également inhiber des processus cellulaires qui sont médiés par l'activation de ces récepteurs à activité kinase.

Pharmacodynamique

L'imatinib inhibe sélectivement la prolifération et induit une apoptose dans les lignées cellulaires Bcr-Abl positives ainsi que dans les cellules leucémiques fraîches provenant de patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) ou de leucémie lymphoïde aiguë (LLA) à chromosome de Philadelphie positif.

In vivo, le principe actif, utilisé dans des systèmes de modèles animaux en monothérapie dans laquelle des cellules tumorales Bcr-Abl positives sont utilisées, présente une activité anti-tumorale. L'activation constitutive du récepteur du PDGF ou des protéines tyrosine kinases Abl comme conséquence de la fusion avec différentes protéines partenaires ou la production constitutive du PDGF ont été mises en relation avec la pathogénèse de SMD/SMP, SHE/LCE et DFSP. L'imatinib empêche la transmission du signal et la prolifération des cellules qui sont contrôlées par la dysrégulation du récepteur du PDGF et par l'activité kinase d'Abl.

Au cours des études cliniques, on a observé de rares cas de développement de résistance. On distingue plusieurs formes de résistance à l'imatinib en fonction du moment d'apparition; soit une résistance primaire (absence d'efficacité dès le début du traitement), soit une résistance secondaire avec perte de l'efficacité sur la durée d'exposition à l'imatinib. Les mécanismes moléculaires de la résistance sont des mutations Bcr-Abl, qui augmentent de façon constante avec la progression/durée

de la maladie. Le développement d'une résistance a également été observé chez des patients traités par des doses insuffisantes ou qui ne prenaient pas leur médicament de façon régulière. Le traitement doit donc être commencé à temps et la dose strictement maintenue.

Efficacité clinique

Études cliniques dans les LMC Ph+

Adultes

Trois études ouvertes de phase II, non contrôlées, ont été menées chez des patients atteints de LMC Ph+ en crise blastique myéloïde, en phase accélérée ainsi qu'en situation d'échec thérapeutique chez les patients en phase chronique après traitement par l'interféron alfa (IFN).

Une importante étude contrôlée ouverte de phase III a été conduite chez des patients avec une LMC Ph+ nouvellement diagnostiquée. Deux études de phase I et une étude de phase II en ouvert, multicentrique et avec un seul bras ont porté sur le traitement d'enfants et d'adolescents. 38–40% des patients des études cliniques étaient âgés ≥ 60 ans et 10–12% des patients ≥ 70 ans.

Phase chronique nouvellement diagnostiquée :

Une étude de phase III sur 1106 patients avec un premier diagnostic de LMC Ph+ datant de moins de 6 mois a comparé l'administration d'imatinib 400 mg/j en monothérapie à une association d'interféron alfa (IFN) 5 MUI/m²/j et de cytarabine (Ara-C) 20 mg/m²/j pendant 10 jours. 80% des patients avaient bénéficié d'un traitement à l'hydroxyurée avant l'inclusion. Pendant les premiers 6 mois de l'étude 50% des patients sous imatinib et 75% des patients sous IFN-Ara-C ont continué de recevoir de l'hydroxyurée (15 resp. 30 jours en moyenne). Cinq ans après l'inclusion du dernier patient, la durée médiane du traitement de première intention était de 60 mois pour le bras imatinib et de 8 mois pour le bras IFN.

Dans l'analyse de l'étude après 60 mois, le taux de rémission hématologique complète (CHR) était de 96.6% sous imatinib vs 56.6% pour IFN+Ara-C; la réponse cytogénétique significative (MCyR) de 88.6% vs 23.3% et la réponse cytogénétique complète (CCyR) de 82.1% vs 11.6%. La réponse moléculaire à 12 mois était de 40% sous imatinib vs 2% sous IFN+Ara-C.

Le taux de progression annuel sous imatinib était de 3.3% durant la 1^{re} année de l'étude, de 7.5% durant la 2^e année, de 4.8% durant la 3^e année, de 1.5% durant la 4^e année et de 0.9% durant la 5^e année.

Après 60 mois, les taux de survie globale dans les groupes randomisés s'élevaient à 89.4% sous imatinib contre 85.6% sous IFN+Ara-C ($p = 0.049$, test log-rank).

La qualité de vie a été mesurée à l'aide d'un questionnaire validé, le FACT-BRM. Pour le bras imatinib tous les domaines étudiés ont atteint des scores plus élevés que le bras IFN-Ara-C. Les données concernant la qualité de vie ont montré que le niveau de bien-être des patients était maintenu sous traitement par l'imatinib.

Phase chronique, après échec de l'interféron alpha

(532 patients, avec une dose initiale de 400 mg 1×/j) 65% des patients ont montré une MCyR et 53% une rémission complète. Une CHR a été obtenue chez 95% des patients.

Phase accélérée

(235 patients, dont 63% avaient déjà été traités précédemment dans la phase accélérée; 77 patients ont reçu 400 mg d'imatinib 1×/j et 158 patients 600 mg 1×/j). Une réponse hématologique a été observée chez 71.5% des patients, une CHR chez 42% des patients, une MCyR (c'est-à-dire une réduction à <35% des métaphases de Ph+) chez 28% des patients et une rémission cytogénétique complète chez 20% des patients.

Aucune différence significative en termes de critère d'évaluation primaire, à savoir la rémission hématologique, n'a été observée entre les doses de 400 et de 600 mg. Néanmoins, une tendance à l'amélioration de la réponse cytogénétique et de la durée de cette réponse a été observée chez les patients qui avaient été traités avec une dose de 600 mg. Dans cette étude, une différence significative du délai jusqu'à la progression a été observée avec la dose de 600 mg.

Crise blastique myéloïde

(260 patients, 95 (37%) avec chimiothérapie antérieure lors de la phase accélérée ou de la poussée blastique, 165 (63%) sans traitement antérieur. 223 patients ont commencé le traitement par 600 mg 1×/j). La CHR, critère d'évaluation primaire, a été démontrée chez 31% des patients (réponse hématologique confirmée, chez 36% des patients sans traitement antérieur et chez 22% des patients avec traitement antérieur). Une MCyR a été observée chez 15% des patients. La réponse hématologique a été plus prononcée chez les patients sous 600 mg/j que chez ceux sous 400 mg/j (33% vs 16%, $p = 0.0220$). Le temps de survie médian des patients sans traitement antérieur et avec traitement antérieur était respectivement de 7.7 mois et 4.7 mois.

Enfants et adolescents

Un total de 31 patients pédiatriques ont été inclus dans une étude d'escalade de doses de phase I (45% avec une greffe de moelle osseuse préalable et 65% avec une chimiothérapie multimodale préalable) présentant soit une LMC Ph+ en phase chronique ($n = 15$) ou une LMC Ph+ en crise blastique, soit une leucémie aiguë chromosome Philadelphie positive (LLA Ph+) ($n = 16$). Parmi les patients LMC Ph+, 28% étaient âgés de 2 à 12 ans et 50% de 12 à 18 ans. Les patients ont été traités avec des doses d'imatinib allant de 260 mg/m²/j à 570 mg/m²/j. Parmi les 13 patients atteints de LMC Ph+ dont les données cytogénétiques étaient disponibles, 7 (54%) ont atteint une CCyR et 4 (31%) une PCyR (réponse cytogénétique partielle), ce qui représente une MCyR de 85%.

Un total de 51 patients pédiatriques atteints d'une LMC Ph+, en phase chronique, non traitée, ont été inclus dans une étude de phase II avec un seul bras, multicentrique et en ouvert. Ces enfants ont été traités par l'imatinib à la dose de 340 mg/m²/j. Une CHR de 78% a été observée chez les patients

après 8 semaines de traitement et une CCyR (réponse cytogénétique complète) de 65% (par rapport aux résultats obtenus chez les adultes) après 3 à 10 mois de traitement.

Études cliniques dans la LLA Ph+

Adultes

Dans une étude contrôlée (ADE10) menée avec l'imatinib versus chimiothérapie chez 55 patients nouvellement diagnostiqués et âgés de 55 ans et plus, l'imatinib en traitement d'induction a entraîné une CHR significativement plus élevée que la chimiothérapie d'induction standard (96.3% vs 50%; $p = 0.0001$). Tous les patients ont reçu l'imatinib en association avec un traitement standard (schéma LLA GM). Il n'y a eu aucune différence quant à la durée de la rémission, la survie sans maladie ou la survie totale. Les patients ayant présenté une réponse moléculaire complète ont eu un meilleur résultat concernant la durée de rémission ($p = 0.01$) et la survie sans maladie ($p = 0.02$).

Les résultats chez des patients atteints de LLA Ph+ ($n = 211$) qui ont reçu l'imatinib en association avec d'autres schémas thérapeutiques dans des études non contrôlées, ont montré une CHR de 93%. Le taux de réponse moléculaire complète a été de 48%.

Enfants/adolescents

93 enfants, adolescents et jeunes adultes avec LLA Ph+ ont été traités par l'imatinib en association avec une chimiothérapie multimodale (340 mg/m² d'imatinib par jour) dans le cadre d'une étude de phase III de cohortes séquentielles, non randomisée, multicentrique, ouverte (étude I2301).

L'imatinib a été administré par intermittence dans les cohortes 1 à 5, avec une augmentation de la durée et un début de traitement par l'imatinib plus précoce de cohorte en cohorte. Dans la cohorte 5, l'imatinib a été administré en traitement journalier continu et une augmentation de la survie sans événement (EFS) sur 4 ans a été observée dans cette cohorte par rapport aux cohortes 1 à 3; cette augmentation a été de 83.6% vs 44.8% par rapport aux contrôles historiques avec la chimiothérapie seule. Par rapport aux autres cohortes, la fréquence des transplantations de cellules souches était significativement plus faible dans la cohorte 5.

Études cliniques dans le sous-type agressif de la MS

Dans l'étude B2225, 5 patients atteints de mastocytose systémique ont été traités par l'imatinib à raison de 100 à 400 mg par jour. La littérature mentionne 25 autres cas de patients, qui étaient également traités par 100 à 400 mg par jour. Parmi ces 30 patients, 10 (33%) ont atteint une CHR et 9 (30%) ont atteint une réponse hématologique partielle. Une mutation FIP1L1-PDGFR a été identifiée chez 8 patients et tous les patients ayant montré une réponse avaient une forme spéciale de mastocytose avec éosinophilie et étaient tous des hommes. Une mutation D816V de KIT était liée à une absence de réponse. La réponse est jusqu'à présent documentée pour une durée allant de 1 mois à plus de 30 mois.

Études cliniques dans le SHE

Outre les 14 patients de l'étude B2225, la littérature rapporte 162 cas de patients. Une CHR a été atteinte pour 107 patients (61%). Tous les 61 patients (100%) présentant une fusion de FIP1L1-PDGFR alpha ont atteint une CHR. De manière générale, les doses d'imatinib administrées étaient de 100 à 400 mg par jour. La durée des traitements documentés jusqu'à présent varie entre 1 et 44 mois. Pour 10 patients présentant des complications cardiaques (par ex. une endocardite pariétale fibroblastique de Löffler), une amélioration des complications est rapidement apparue après l'instauration du traitement par l'imatinib. Des améliorations ont été également observées lors d'une atteinte du SNC, des poumons, du système gastro-intestinal et de la fonction rénale.

Études cliniques dans le DFSP

L'imatinib a été étudié dans une étude ouverte, multicentrique, de phase II (étude B2225) menée chez 185 patients, dont 12 patients atteints de DFSP. Le critère d'évaluation primaire était le taux de réponse objective. Les patients ont été traités par 800 mg/j d'imatinib. L'âge des patients atteints de DFSP était compris entre 23 et 75 ans; le DFSP était métastatique ou localement récidivant après une résection initiale, et une nouvelle intervention chirurgicale au moment de l'entrée dans l'étude n'était pas possible. Cinq publications isolées ont rapporté les cas de 6 autres patients atteints de DFSP, âgés de 18 mois à 49 ans et traités par l'imatinib. La population totale traitée pour un DFSP a englobé 18 patients, dont 8 patients avec une affection métastatique. Dans la littérature publiée, les adultes ont été traités par l'imatinib soit à raison de 400 mg/j (4 patients), soit à raison de 800 mg/j (1 patient). 12 des 18 patients ont soit obtenu une réponse complète (7 patients) soit connu une rémission après une réponse partielle suivie d'une exérèse chirurgicale (5 patients, dont 1 enfant), avec un taux global de réponse complète de 67%. 3 autres patients ont obtenu une réponse partielle avec un taux global de réponse de 83%. 5 des 8 patients (62%) présentant une affection métastatique ont répondu au traitement, dont 3 (37%) avec une réponse complète.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de l'imatinib a été testée pour un intervalle posologique allant de 25 à 1000 mg, après dose unique ainsi qu'à l'état d'équilibre («steady state»). L'augmentation de l'AUC moyenne était proportionnelle à la dose administrée d'imatinib entre 25 et 1000 mg. Après des doses répétées, son accumulation à l'état d'équilibre a augmenté d'un facteur 1.5 à 2.5.

Absorption

La biodisponibilité absolue moyenne de l'imatinib est de 98%. Le coefficient de variation pour l'AUC plasmatique de l'imatinib est de 40–60% après administration orale. Après administration 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 la t_{\max}), avec une légère diminution de l'AUC (7.4%) comparé à une prise à jeun.

Distribution

La fraction liée aux protéines plasmatiques est approximativement de 95%, principalement à l'albumine, dans une faible mesure aux alpha-glycoprotéines acides et dans une très faible mesure aux lipoprotéines. La distribution systémique est élevée, avec un volume de distribution de 4.9 l/kg de poids corporel. La proportion liée aux érythrocytes est faible. La distribution tissulaire est uniquement documentée par des études précliniques; une concentration élevée a été retrouvée dans les surrénales et les organes génitaux, une faible concentration dans le système nerveux central.

Métabolisme

Le métabolite circulant principal chez l'être humain est le dérivé de la N-méthylpipérazine, qui in vitro a les mêmes effets que le principe actif inchangé. L'AUC plasmatique de ce métabolite est 16% de celle de l'imatinib et sa liaison aux protéines correspond à celle de l'imatinib. L'imatinib est un substrat du CYP3A4 et un inhibiteur du CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 et du CYP2C19; il peut par conséquent avoir une influence sur le métabolisme des médicaments administrés simultanément (voir «Interactions»). L'imatinib est un inhibiteur de la glucuronidation (voir «Interactions»).

Élimination

La demi-vie d'élimination de l'imatinib est de 18 h et celle de son métabolite actif de 40 h. Environ 81% de la dose est éliminée en l'espace de 7 jours dans les fèces (68% de la dose) et dans les urines (13% de la dose). La forme inchangée représente environ 25% de la dose (5% dans les urines, 20% dans les fèces), le reste étant composé de métabolites. Les proportions d'imatinib et de son métabolite actif sont égales dans les fèces et les urines. La demi-vie d'élimination apparente moyenne, qui a été estimée sur la base de l'étude de pharmacocinétique à dose unique, était de 13,5 heures. La demi-vie de tous les composés marqués au ^{14}C dans le plasma était comprise entre 41 et 72 heures.

Cinétique pour certains groupes de patients

Dans des études sur la cinétique dans certaines populations, aucune différence n'a été observée entre les sexes et il n'y avait chez l'adulte qu'une relation d'importance négligeable en fonction du poids.

Pédiatrie

Chez les enfants et les adolescents, l'administration de doses de 260 mg/m² et 340 mg/m² a conduit à des concentrations plasmatiques équivalentes à celles obtenues aux doses de 400 mg resp. 600 mg chez l'adulte. La comparaison de l'AUC₍₀₋₂₄₎ au jour 8 et au jour 1 pour une dose de 340 mg/m²/j a révélé une accumulation de 1.7 fois après des prises quotidiennes uniques itératives.

Patients âgés

Dans les études cliniques ayant inclus plus de 20% de patients âgés de 65 ans ou plus, des différences pharmacocinétiques significatives liées à l'âge n'ont pas été observées.

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à moyennement sévère, l'exposition plasmatique à l'imatinib est supérieure à celle des patients présentant une fonction rénale normale. Cette augmentation est de l'ordre d'un facteur 1.5 à 2 environ et s'explique par l'augmentation d'un facteur 1.5 de l'alpha-glycoprotéine acide.

Insuffisance hépatique

Dans une étude chez des patients avec insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère, l'exposition moyenne de l'imatinib (AUC normalisée en fonction des doses) n'a pas augmenté par rapport aux patients avec fonction hépatique normale. La fonction hépatique n'était pas catégorisée selon la classification Child Pugh, mais selon les critères suivants:

Insuffisance hépatique légère: Bilirubine totale >1-1.5 LSN; SGOT normale ou <3 LSN.

Insuffisance hépatique modérée: Bilirubine totale >1.5-3.0 LSN; SGOT quelconque.

Insuffisance hépatique sévère: Bilirubine totale >3-10 LSN; SGOT quelconque.

Données précliniques

Sous traitement chronique par l'imatinib, une augmentation du nombre d'infections opportunistes a été observée chez les rats et a conduit, chez les singes, à une aggravation des infections paludéennes normalement réprimées. Dans les études de carcinogénicité à long terme, les lésions non néoplasiques observées ont touché le système cardiovasculaire, les reins, le pancréas, les organes endocriniens et les dents. Les principales modifications ont comporté une néphropathie chronique progressive (chez les animaux femelles) ainsi qu'une hypertrophie et une dilatation cardiaques qui ont entraîné une insuffisance cardiaque dans des cas isolés.

Mutagénicité

L'imatinib n'a pas démontré de propriétés génotoxiques dans un test sur cellules bactériennes in vitro (test d'Ames), ni dans un test sur cellules de mammifères in vitro (lymphome de souris), ni dans un test sur micronoyaux de rat in vivo. Toutefois, des effets génotoxiques positifs ont été obtenus avec l'imatinib dans un test de clastogénèse (aberrations chromosomiques) sur cellules de mammifères in vitro (cellules ovariennes de hamster chinois) avec activation métabolique. Deux intermédiaires de synthèse, présents dans le produit final, sont positifs au test de mutagenèse d'Ames. L'un de ces intermédiaires était aussi positif dans le test du lymphome de souris.

Toxicité sur la reproduction

Dans une étude de fertilité, chez le rat mâle traité pendant 70 jours à une dose de 60 mg/kg (correspondant approximativement à la dose clinique maximale de 800 mg/j, sur la base de la surface corporelle), le poids des testicules et de l'épididyme ainsi que la mobilité des spermatozoïdes ont diminué.

Une réduction légère à modérée de la spermatogenèse a aussi été observée chez le chien à des doses orales >30 mg/kg. Au cours d'une étude de fertilité chez les rates, aucun effet n'a été observé sur l'accouplement ou sur le nombre de femelles gestantes. Une dose de 60 mg/kg a entraîné une perte fœtale post-implantation significativement plus élevée ainsi qu'une diminution du nombre de fœtus vivants. Ceci n'a pas été observé à des doses ≤20 mg/kg.

Dans une étude sur le développement prénatal et post-natal chez le rat, les femelles ont reçu des doses orales de mésilate d'imatinib allant jusqu'à 45 mg/kg/jour pendant la gestation (implantation) et la lactation. Chez cinq animaux (20.8%) du groupe ayant reçu la dose de 45 mg/kg/jour, un écoulement vaginal rouge a été observé au 14^e-15^e jour de gestation. Sa signification est inconnue, toutes les femelles ayant donné naissance à des ratons viables et une perte accrue du fœtus après l'implantation n'ayant été observée chez aucune des femelles. D'autres effets maternels qui n'ont été constatés qu'à la dose de 45 mg/kg/jour (environ la moitié de la dose maximale humaine de 800 mg/jour, sur la base de la surface corporelle), ont inclus un nombre accru de mort-nés et un nombre accru de descendants qui sont décédés dans les 4 jours suivant la naissance.

Dans la descendance F1, à la même dose, les poids moyens étaient plus faibles de la naissance jusqu'à l'euthanasie liée à la recherche et le nombre de ratons atteignant le critère de séparation préputial 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. Le no observed adverse effect level (NOAEL) était de 15 mg/kg/j (soit un quart de la dose maximale humaine de 800 mg, sur la base de la surface corporelle) pour les mères et la génération F1.

L'imatinib s'est montré tératogène chez les rats lorsqu'il était administré au cours de l'organogenèse, à des doses ≥100 mg/kg, approximativement équivalentes à 1.5× la dose clinique maximale de 800 mg/j. Les effets tératogènes observés comprennent: une exencéphalie ou une encéphalocèle, ainsi qu'une réduction/absence de l'os frontal et/ou une absence des os pariétaux. Ces effets n'ont pas été observés à des doses ≤30 mg/kg.

Chez le lapin, aucun effet sur les paramètres de reproduction en termes de sites d'implantation, de nombre de fœtus vivants, de ratio des sexes ou de poids fœtal n'a été observé à des doses 1.5 fois supérieures à la dose maximale humaine de 800 mg/jour sur la base de la surface corporelle. Les examens des fœtus n'ont pas révélé de modifications morphologiques liées au médicament.

Les organes cibles (système immunitaire, tractus gastro-intestinal, cœur, reins, organes de reproduction) identifiés dans une étude de toxicité pour le développement chez des rats juvéniles (jours 10 à 70 post partum) correspondent à ceux identifiés pour les animaux adultes. L'exposition

systemique n'a été que légèrement plus élevée chez les femelles par rapport aux mâles, avec une variabilité importante des données, ce qui explique qu'il n'a pas été possible de mettre en évidence de différences homogènes liées au sexe. À une exposition correspondant environ à 0,3 à 2 fois l'exposition pédiatrique moyenne à la dose maximale recommandée de 340 mg/m², des effets passagers sur la croissance ainsi qu'un retard de l'ouverture vaginale et de la séparation du prépuce ont été observés. Le NOAEL déterminé a été de 5 mg/kg/jour (soit 0.06 fois l'exposition humaine, AUC, à 340 mg/m²). Des décès ont été observés à partir d'une exposition (AUC) correspondant environ à 3 fois l'exposition pédiatrique moyenne à la dose maximale recommandée de 340 mg/m².

Carcinogénicité

Dans une étude de carcinogénicité d'une durée de 2 ans menée chez le rat, l'imatinib a entraîné une réduction statistiquement significative de la longévité des femelles (≥ 30 mg/kg/j) et des mâles (60 mg/kg/j). L'examen histopathologique des animaux morts a mis en évidence comme cause principale de décès ou d'euthanasie, des cardiomyopathies (pour les deux sexes), des néphropathies chroniques en progression (chez les femelles) et des papillomes des glandes préputiales. Les organes cibles des modifications néoplasiques étaient les reins (adénomes/carcinomes), la vessie et l'urètre (papillomes), les glandes préputiales et clitoridiennes, l'intestin grêle (adénocarcinomes), les glandes parathyroïdes (adénomes), les glandes surrénales (tumeurs médullaires bénignes et malignes), et l'estomac (hors tissu glandulaire) (papillomes/carcinomes). Les doses sans aucun effet (no observed effect levels, NOEL) pour les modifications néoplasiques des différents organes cibles étaient de 30 mg/kg/j pour les reins, la vessie, l'urètre, l'intestin grêle, les glandes parathyroïdes, les glandes surrénales et l'estomac (hors tissu glandulaire), et de 15 mg/kg/j pour les glandes préputiales et clitoridiennes.

Des papillomes/carcinomes des glandes préputiales et clitoridiennes ont été observés à des doses de ≥ 30 mg/kg/j, ce qui représente approximativement 0.5 fois ou 0.3 fois la dose journalière chez l'adulte traité respectivement par 400 mg/j ou 800 mg/j, et 0.4 fois la dose journalière (basée sur l'AUC) chez l'enfant et l'adolescent traité par 340 mg/m²/j. La pertinence pour l'être humain de ces résultats n'est pas encore clarifiée et un risque pour l'être humain ne peut pas être exclu. Une analyse des données de sécurité issues des études cliniques et des rapports spontanés d'effets indésirables n'indique aucune évidence parlant pour une fréquence accrue de modifications malignes chez les patients traités par l'imatinib par rapport à la population générale.

Remarques particulières

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur le récipient.

Remarques particulières concernant le stockage

Conserver à 15-30°C.

Conserver hors de portée des enfants.

Numéro d'autorisation

65580 (Swissmedic).

Présentation

Comprimés pelliculés à 100 mg (sécables): 30 et 60 [A].

Comprimés pelliculés à 200 mg: 30 et 60 [A].

Comprimés pelliculés à 400 mg: 30 et 60 [A].

Titulaire de l'autorisation

Devatis AG, 6330 Cham.

Mise à jour de l'information

Avril 2022