

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Imatinib medac 100 mg gélules
Imatinib medac 400 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Imatinib medac 100 mg gélules

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

Imatinib medac 400 mg gélules

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

Excipient(s) à effet notoire :

Imatinib medac 100 mg gélules

Chaque gélule contient 12,518 mg de lactose monohydraté.

Imatinib medac 400 mg gélules

Chaque gélule contient 50,072 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Imatinib medac 100 mg gélules

Gélules de taille « 3 » avec corps et coiffe de couleur orange.

Imatinib medac 400 mg gélules

Gélules de taille « 00 » avec corps et coiffe de couleur caramel.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Imatinib medac est indiqué dans le traitement :

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

Darier-Ferrand) non résécable et des patients adultes atteints de DFSP en rechute et/ou métastatique ne relevant pas d'un traitement chirurgical.

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Pour les doses de 400 mg et supérieures (voir les recommandations posologiques ci-dessous), des gélules de 400 mg (non fractionnables) sont disponibles.

La dose prescrite doit être administrée par voie orale, avec un grand verre d'eau, au cours d'un repas pour réduire le risque d'irritations gastro-intestinales. Les doses de 400 mg ou 600 mg devront 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, matin et soir.

Pour les patients incapables d'avaler les gélules (par exemple les enfants), leur contenu peut être dispersé dans un verre d'eau minérale plate ou de jus de pomme.

Posologie dans la LMC chez les patients adultes

Patients adultes en crise blastique : la posologie recommandée est de 600 mg/j. La crise blastique est définie par la présence de blastes $\geq 30\%$ dans le sang ou la moelle osseuse ou un envahissement extramédullaire autre qu'une hépatosplénomégalie.

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

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

Posologie dans la LMC chez les patients pédiatriques

Chez les patients pédiatriques, la posologie devra être établie en fonction de la surface corporelle (mg/m^2). La dose journalière recommandée chez les patients pédiatriques est de $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ dans la LMC en phase chronique et dans la LMC en phase accélérée (ne doit pas dépasser une dose totale de 800 mg). La phase accélérée est une phase intermédiaire entre la phase chronique et l'apparition de la crise blastique ; elle est considérée comme la première manifestation de la résistance au traitement. Le traitement peut être administré en une prise quotidienne ou bien être divisé en deux prises (une le matin et une le soir). Ces recommandations posologiques reposent actuellement sur un faible nombre

d'enfants (voir rubriques 5.1 et 5.2). On ne dispose d'aucune donnée chez l'enfant de moins de 2 ans.

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

Posologie dans les LAL Ph+ chez les patients adultes

La posologie recommandée d'imatinib est de 600 mg/jour chez les patients adultes atteints de LAL Ph+. Un hématologiste expérimenté dans la prise en charge de cette maladie doit superviser toutes les phases du traitement.

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

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

Posologie dans les LAL Ph+ chez les patients pédiatriques

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

Posologie dans les SMD/SMP chez les patients adultes

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

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

Posologie dans les SHE/LCE chez les patients adultes

La dose recommandée d'imatinib est de 100 mg/jour chez les patients adultes atteints de SHE/LCE. Une augmentation de dose de 100 mg à 400 mg chez ces patients peut être envisagée si la réponse au traitement est insuffisante et en l'absence d'effets indésirables. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'il est bénéfique pour le patient.

Posologie dans le DFSP chez les patients adultes

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 dans toutes les indications chez les patients adultes et pédiatriques

Effets indésirables extra-hématologiques

En cas de survenue d'un effet indésirable extra-hématologique sévère, le traitement par l'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) du laboratoire ou des transaminases hépatiques > 5 x la LSN, le traitement par l'imatinib doit être interrompu jusqu'à un

retour de la bilirubine à un taux $< 1,5$ x la LSN et des transaminases à un taux $< 2,5$ x la LSN. Le traitement peut alors être repris à dose quotidienne réduite.

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

Effets indésirables hématologiques

En cas de neutropénie ou thrombopénie sévère, 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 :

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

340 mg/m ²)		<p>leucémie, diminuer la dose d'imatinib à 260 mg/m².</p> <p>3. Si la cytopénie persiste pendant 2 semaines, diminuer encore la dose à 200 mg/m².</p> <p>4. Si la cytopénie persiste pendant 4 semaines et n'est toujours pas imputable à la leucémie, arrêter l'imatinib jusqu'à ce que PN $\geq 1 \times 10^9/l$ et plaquettes $\geq 20 \times 10^9/l$, puis reprendre le traitement à 200 mg/m².</p>
DFSP (à la dose de 800 mg)	PN $< 1,0 \times 10^9/l$ et/ou plaquettes $< 50 \times 10^9/l$	<p>1. Arrêter l'imatinib jusqu'à ce que PN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ et plaquettes $\geq 75 \times 10^9/l$.</p> <p>2. Reprendre le traitement par l'imatinib à la dose de 600 mg.</p> <p>3. En cas de récurrence de PN $< 1,0 \times 10^9/l$ et/ou plaquettes $< 50 \times 10^9/l$, répéter l'étape 1 puis reprendre le traitement par l'imatinib à la dose réduite de 400 mg.</p>
PN = Polynucléaires neutrophiles		
^a survenant après au moins 1 mois de traitement		

Populations particulières

Population pédiatrique : il n'y a pas d'expérience chez l'enfant de moins de 2 ans atteint de LMC et chez l'enfant de moins d'un an atteint de LAL Ph+ (voir rubrique 5.1). L'expérience est très limitée chez les enfants atteints de SMD/SMP et de DFSP. Il n'y a pas d'expérience chez les enfants ou adolescents atteints 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 et de SHE/LCE n'ont pas été établies dans des études cliniques. Les données actuellement disponibles sont décrites 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 de la fonction hépatique, légère, modérée ou sévère devraient être traités à la dose minimale recommandée de 400 mg par jour. La dose peut être réduite si elle est mal tolérée (voir rubriques 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 fois la LSN ASAT : > LSN (peut être normale ou < LSN si la bilirubine totale est > LSN)
Modérée	Bilirubine totale : > à 1,5 fois la LSN et < 3,0 fois la LSN ASAT : quelle que soit la valeur
Sévère	Bilirubine totale : > 3,0 fois la LSN et < 10 fois la LSN ASAT : quelle que soit la valeur

LSN = limite supérieure de la normale du laboratoire

ASAT = aspartate aminotransférase

Insuffisance rénale : chez les patients présentant une altération de la fonction rénale ou sous dialyse, la dose initiale est la dose minimale recommandée de 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).

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

Mode d'administration

La dose prescrite doit être administrée par voie orale, avec un grand verre d'eau, au cours d'un repas pour réduire le risque d'irritations gastro-intestinales. Les doses de 400 mg ou 600 mg devront 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, matin et soir.

Pour les patients incapables d'avaler les gélules, leur contenu peut être dispersé dans un verre d'eau minérale plate ou de jus de pomme.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

Hypothyroïdie

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

Hépatotoxicité

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

Des cas 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 administré avec des protocoles de chimiothérapie connus comme étant associés à une altération de la fonction hépatique (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Réactivation de l'hépatite B

Des cas de réactivation du virus l'hépatite B ont été rapportés chez des patients porteurs chroniques du virus et traités par des inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL. Certains de ces cas ont évolué vers

une insuffisance hépatique aiguë ou une hépatite fulminante requérant une transplantation hépatique ou dont l'issue a été fatale.

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

Rétention hydrique

Des cas de rétention hydrique sévère (épanchement pleural, œdème, œdème pulmonaire, ascite, œdème superficiel) ont été décrits chez environ 2,5 % des patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée traités par l'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 soigneux et, si nécessaire, des mesures thérapeutiques et un traitement symptomatique appropriés devront être instaurés. Dans les études cliniques, l'incidence de ces effets indésirables était augmentée chez les personnes âgées ainsi que chez celles ayant des antécédents cardiaques. La prudence est donc recommandée chez des patients présentant un dysfonctionnement cardiaque.

Cardiopathies

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

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

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

Hémorragies digestives

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

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

Syndrome de lyse tumorale

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

Analyses biologiques

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

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

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

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

Population pédiatrique

Des cas de retard de croissance chez les enfants et pré-adolescents recevant de l'imatinib ont été rapportés. Dans une étude observationnelle chez les patients pédiatriques atteints de LMC, une diminution statistiquement significative (mais d'une pertinence clinique incertaine) de la médiane du score d'écart type de la taille après 12 et 24 mois de traitement a été reportée dans deux sous-groupes de taille limitée, indépendamment du statut pubertaire ou du sexe. Une surveillance étroite de la croissance chez les enfants traités par l'imatinib est recommandée (voir rubrique 4.8).

Lactose

Imatinib medac contient du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

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

Substances actives pouvant augmenter les concentrations plasmatiques d'imatinib

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

d'imatinib avec des inhibiteurs de la famille CYP3A4.

Substances actives pouvant diminuer les concentrations plasmatiques d'imatinib

Les substances agissant comme inducteurs de l'activité du CYP3A4 (par exemple : dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, fosphénytoïne, primidone, *Hypericum perforatum* [millepertuis]) pourraient réduire significativement l'exposition systémique à l'imatinib et potentiellement augmenter le risque d'échec thérapeutique. Un traitement préalable par 600 mg de rifampicine à doses multiples suivies d'une dose unique de 400 mg d'imatinib, a entraîné une diminution de la C_{max} et de l' $ASC_{(0-\infty)}$ 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 l'imatinib et avec des antiépileptiques inducteurs enzymatiques tels que la carbamazépine, l'oxcarbazépine et la phénytoïne. L'ASC plasmatique de l'imatinib a diminué de 73 % par rapport à celle des patients non traités par des antiépileptiques inducteurs enzymatiques. L'utilisation concomitante d'imatinib avec la rifampicine ou d'autres inducteurs puissants du CYP3A4 devra être évitée.

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

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

En raison des risques connus d'augmentation des saignements associés à l'utilisation de l'imatinib (par exemple hémorragie), les patients traités par l'imatinib nécessitant un traitement anticoagulant devront 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 à 400 mg deux fois par jour a eu un effet inhibiteur sur le métabolisme du métoprolol via le CYP2D6, avec une augmentation d'environ 23 % de la C_{max} et de l'ASC du métoprolol (IC à 90 % [1,16-1,30]). Il ne semble pas nécessaire d'adapter les doses lorsque l'imatinib est administré avec des substrats du CYP2D6 ; toutefois, la prudence est recommandée avec les substrats du CYP2D6 à marge thérapeutique étroite tels que le métoprolol. Une surveillance clinique devra être envisagée en cas d'administration d'imatinib chez des patients traités par métoprolol.

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 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 recevant un traitement par lévothyroxine, l'exposition plasmatique à la lévothyroxine peut être diminuée en cas d'administration concomitante d'imatinib (voir rubrique 4.4). Toutefois, le mécanisme de cette interaction observée est à ce jour inconnu. La prudence est recommandée chez les patients ayant subi une thyroïdectomie qui sont traités par lévothyroxine et imatinib.

Chez les patients atteints de LAL Ph+, on dispose d'une expérience clinique de l'administration concomitante d'imatinib avec une chimiothérapie (voir rubrique 5.1). Cependant les interactions médicamenteuses entre l'imatinib et les protocoles de chimiothérapie n'ont pas été clairement identifiées. Les effets indésirables de l'imatinib, tels qu'une hépatotoxicité, une aplasie médullaire ou d'autres effets, peuvent être majorés et il a été rapporté qu'une utilisation concomitante de

L-asparaginase pourrait être associée à une augmentation de l'hépatotoxicité (voir rubrique 4.8). Par conséquent, l'administration d'imatinitib en association avec d'autres agents de chimiothérapie nécessite des précautions particulières.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent être informées qu'elles doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

Grossesse

Les données concernant l'utilisation de l'imatinitib chez la femme enceinte sont limitées. Depuis la mise sur le marché, des cas d'avortement spontanés et d'anomalies congénitales ont été rapportés chez des femmes ayant été traitées par Imatinib medac. 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'imatinitib ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue. S'il est utilisé au cours de la grossesse, la patiente doit être prévenue du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

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

Fertilité

La fertilité des rats mâles et femelles n'a pas été affectée dans les études précliniques (voir rubrique 5.3). Il n'a pas été mené d'études cliniques évaluant les effets de l'imatinitib sur la fertilité et la gamétogenèse. Les patients traités par l'imatinitib qui sont préoccupés par leur fertilité doivent consulter leur médecin.

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les patients atteints de cancers à un stade avancé peuvent présenter de nombreuses affections intercurrentes. Ces affections peuvent rendre difficile l'évaluation de la causalité des effets indésirables en raison de la variété des symptômes liés à la maladie sous-jacente, de sa progression et de l'administration concomitante de nombreux médicaments.

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

crise blastique après échec du traitement par l'interféron. Dans les GIST, le médicament étudié a été arrêté en raison d'effets indésirables imputables à l'imatinib chez 4 % des patients

Les effets indésirables ont été comparables dans toutes les indications, à deux exceptions près. Il a été observé plus d'aplasies médullaires chez les patients atteints de LMC que chez ceux atteints de GIST, ce qui est probablement dû à la maladie sous-jacente. Dans l'étude clinique menée chez des patients atteints de GIST non résécables et/ou métastatiques, 7 patients (5 %) ont présenté des saignements de grade 3/4 selon la classification CTC (*Common Toxicity Criteria*) : saignements digestifs (3 patients), saignements intratumoraux (3 patients), les deux types (1 patient). Les sièges de tumeur gastro-intestinale peuvent avoir été à l'origine des saignements gastro-intestinaux (voir rubrique 4.4). Les saignements digestifs et intratumoraux peuvent être graves et dans certains cas fatals.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$) pouvant être imputables au traitement ont été des nausées légères, vomissements, diarrhée, douleur abdominale, fatigue, myalgies, crampes musculaires et rash. Des œdèmes superficiels ont été très fréquemment observés dans toutes les études cliniques et décrits principalement comme des œdèmes périorbitaux ou des membres inférieurs. Toutefois, ces œdèmes ont été rarement sévères et ont pu être contrôlés par des diurétiques, d'autres mesures symptomatiques ou en réduisant la dose d'imatinib.

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

Divers effets indésirables tels qu'épanchement pleural, ascite, œdème pulmonaire et prise de poids rapide avec ou sans œdème superficiel peuvent être décrits collectivement comme « rétention hydrique ». Ces effets peuvent habituellement être contrôlés par l'interruption temporaire de l'imatinib et par l'utilisation de diurétiques et d'autres traitements symptomatiques appropriés. Cependant, certains de ces effets peuvent être graves, voire mettre en jeu le pronostic vital : plusieurs patients en crise blastique sont décédés, avec un tableau clinique complexe associant un épanchement pleural, une insuffisance cardiaque congestive et une insuffisance rénale.

Les études cliniques menées chez l'enfant n'ont pas révélé de données de tolérance particulière à cette population.

Liste tabulée des effets indésirables

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

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par fréquence, le plus fréquent en premier.

Les effets indésirables et leur fréquence sont présentés dans le Tableau 1.

Tableau 1 Tableau de synthèse des effets indésirables

Infections et infestations	
<i>Peu fréquent :</i>	Zona, herpès simplex, inflammation rhino-pharyngée, pneumonie ¹ , sinusite, cellulite, infection des voies respiratoires hautes, grippe, infection des voies urinaires, gastro-entérite, septicémie
<i>Rare :</i>	Infection fongique
<i>Fréquence indéterminée :</i>	Réactivation de l'hépatite B*

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	
<i>Rare :</i>	Syndrome de lyse tumorale
<i>Fréquence indéterminée :</i>	Hémorragie tumorale/nécrose tumorale*
Affections du système immunitaire	
<i>Fréquence indéterminée :</i>	Choc anaphylactique*
Affections hématologiques et du système lymphatique	
<i>Très fréquent :</i>	Neutropénie, thrombopénie, anémie
<i>Fréquent :</i>	Pancytopénie, neutropénie fébrile
<i>Peu fréquent :</i>	Thrombocytémie, lymphopénie, aplasie médullaire, éosinophilie, lymphadénopathie
<i>Rare :</i>	Anémie hémolytique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
<i>Fréquent :</i>	Anorexie
<i>Peu fréquent :</i>	Hypokaliémie, augmentation de l'appétit, hypophosphatémie, diminution de l'appétit, déshydratation, goutte, hyperuricémie, hypercalcémie, hyperglycémie, hyponatrémie
<i>Rare :</i>	Hyperkaliémie, hypomagnésémie
Affections psychiatriques	
<i>Fréquent :</i>	Insomnie
<i>Peu fréquent :</i>	Dépression, diminution de libido, anxiété
<i>Rare :</i>	Confusion
Affections du système nerveux	
<i>Très fréquent :</i>	Céphalées ²
<i>Fréquent :</i>	Sensations vertigineuses, paresthésies, troubles du goût, hypoesthésie
<i>Peu fréquent :</i>	Migraine, somnolence, syncope, neuropathie périphérique, troubles de la mémoire, sciatique, syndrome des jambes sans repos, tremblement, hémorragie cérébrale
<i>Rare :</i>	Hypertension intracrânienne, convulsions, névrite optique
<i>Fréquence indéterminée :</i>	Oedème cérébral*
Affections oculaires	
<i>Fréquent :</i>	Œdème des paupières, sécrétions lacrymales augmentées, hémorragie conjonctivale, conjonctivite, yeux secs, vision trouble
<i>Peu fréquent :</i>	Irritation oculaire, douleur oculaire, œdème orbitaire, hémorragie sclérale, hémorragie rétinienne, blépharite, œdème maculaire
<i>Rare :</i>	Cataracte, glaucome, œdème papillaire
<i>Fréquence indéterminée :</i>	Hémorragie du corps vitré*
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
<i>Peu fréquent :</i>	Vertiges, acouphènes, perte auditive
Affections cardiaques	
<i>Peu fréquent :</i>	Palpitations, tachycardie, insuffisance cardiaque congestive ³ , œdème pulmonaire
<i>Rare :</i>	Arythmie, fibrillation auriculaire, arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, angine de poitrine, épanchement péricardique
<i>Fréquence indéterminée :</i>	Péricardite*, tamponnade*
Affections vasculaires⁴	
<i>Fréquent :</i>	Bouffées vasomotrices, hémorragie
<i>Peu fréquent :</i>	Hypertension, hématome, hématome sous-dural, extrémités froides, hypotension, syndrome de Raynaud

<i>Fréquence indéterminée :</i>	Thrombose/embolie*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
<i>Fréquent :</i>	Dyspnée, épistaxis, toux
<i>Peu fréquent :</i>	Épanchement pleural ⁵ , douleur pharyngolaryngée, pharyngite
<i>Rare :</i>	Douleur pleurale, fibrose pulmonaire, hypertension pulmonaire, hémorragie pulmonaire
<i>Fréquence indéterminée :</i>	Insuffisance respiratoire aiguë ¹¹ *, pneumopathie interstitielle*
Affections gastro-intestinales	
<i>Très fréquent :</i>	Nausées, diarrhée, vomissements, dyspepsie, douleur abdominale ⁶
<i>Fréquent :</i>	Flatulence, ballonnements, reflux gastro-œsophagien, constipation, sécheresse de la bouche, gastrite
<i>Peu fréquent :</i>	Stomatite, mucite, hémorragie digestive ⁷ , éructation, méléna, œsophagite, ascite, ulcère gastrique, hématomérose, chéilite, dysphagie, pancréatite
<i>Rare :</i>	Colite, iléus, maladie inflammatoire intestinale
<i>Fréquence indéterminée :</i>	Ileus/occlusion intestinale*, perforation gastro-intestinale*, diverticulite*, ectasie vasculaire de l'antre gastrique (EVAG)*
Affections hépatobiliaires	
<i>Fréquent :</i>	Élévation des enzymes hépatiques
<i>Peu fréquent :</i>	Hyperbilirubinémie, hépatite, ictère
<i>Rare :</i>	Insuffisance hépatique ⁸ , nécrose hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
<i>Très fréquent :</i>	Œdème périorbitaire, dermatite/eczéma/rash
<i>Fréquent :</i>	Prurit, œdème de la face, peau sèche, érythème, alopecie, sueurs nocturnes, réaction de photosensibilité
<i>Peu fréquent :</i>	Rash pustuleux, contusion, hypersudation, urticaire, ecchymose, tendance augmentée aux ecchymoses, hypotrichose, hypopigmentation cutanée, dermatite exfoliative, ongles cassants, folliculite, pétéchies, psoriasis, purpura, hyperpigmentation cutanée, éruption bulleuse
<i>Rare :</i>	Dermatose aiguë fébrile neutrophilique (syndrome de Sweet), décoloration des ongles, œdème de Quinke, rash vésiculaire, érythème polymorphe, vascularite leucocyclasique, syndrome de Stevens-Johnson, pustulose exanthémateuse aiguë généralisée
<i>Fréquence indéterminée :</i>	Erythrodysesthésie palmo-plantaire*, kératose lichenoïde*, lichen plan*, nécrolyse épidermique toxique*, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS)*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
<i>Très fréquent :</i>	Crampes et spasmes musculaires, douleurs musculo-squelettiques incluant myalgies ⁹ , arthralgies, douleurs osseuses ¹⁰
<i>Fréquent :</i>	Gonflement des articulations
<i>Peu fréquent :</i>	Raideur articulaire et musculaire
<i>Rare :</i>	Faiblesse musculaire, arthrite, rhabdomyolyse/myopathie
<i>Fréquence indéterminée :</i>	Nécrose avasculaire/nécrose de la hanche*, retard de croissance chez l'enfant*
Affections du rein et des voies urinaires	
<i>Peu fréquent :</i>	Douleur rénale, hématurie, insuffisance rénale aiguë, pollakiurie
<i>Fréquence indéterminée :</i>	Insuffisance rénale chronique
Affections des organes de reproduction et du sein	
<i>Peu fréquent :</i>	Gynécomastie, dysfonctionnement érectile, ménorragie, menstruation irrégulière, troubles sexuels, douleur des mamelons, gonflement des seins,

	œdème du scrotum
<i>Rare :</i>	Corps jaune hémorragique, kyste ovarien hémorragique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
<i>Très fréquent :</i>	Rétention hydrique et œdème, fatigue
<i>Fréquent :</i>	Faiblesse, pyrexie, anasarque, frissons, rigidité
<i>Peu fréquent :</i>	Douleur thoracique, malaise
Investigations	
<i>Très fréquent :</i>	Prise de poids
<i>Fréquent :</i>	Perte de poids
<i>Peu fréquent :</i>	Augmentation de la créatininémie, augmentation de la créatine phosphokinase, augmentation de la lactico-déshydrogénase, augmentation des phosphatases alcalines
<i>Rare :</i>	Augmentation de l'amylasémie

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

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

Description de certains effets indésirables:

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

Anomalies biologiques

Paramètres hématologiques

Dans les LMC, des cytopénies, en particulier des neutropénies et des thrombopénies, ont été

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

Chez les patients pédiatriques 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 dans les premiers mois de traitement.

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

Paramètres biochimiques

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

Des cas d'hépatite cytolytique et cholestatique et d'insuffisance hépatique ont été observés. Dans certains cas, l'issue a été fatale, dont un patient sous dose élevée de paracétamol.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration – voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

L'expérience avec des doses supérieures aux doses thérapeutiques recommandées est limitée. Des cas isolés de surdosage d'imatinib ont été rapportés spontanément 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 a été généralement une « amélioration » ou 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, rash, érythème, œdème, gonflement, fatigue, crampes 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, myalgie, taux de créatine phosphokinase augmenté, taux de bilirubine augmenté, douleur gastro-intestinale.

6 400 mg (dose unique) : un cas rapporté dans la littérature d'un patient qui a présenté : nausées, vomissements, douleurs abdominales, fièvre, œdème du visage, diminution du taux de neutrophiles, augmentation des transaminases.

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

Population pédiatrique

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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

Effets pharmacodynamiques

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

In vivo, le produit présente une activité antitumorale 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 PDGFR et du SCF (*stem cell factor*) c-Kit et il inhibe les processus cellulaires médiés par le PDGF et le SCF. L'activation constitutive du récepteur du PDGF ou des tyrosine kinases Abl, résultant de la fusion à différentes protéines partenaires ou la production constitutive de PDGF sont impliquées dans la pathogenèse des SMD/SMP, des SHE/LCE et du DFSP. L'imatinib inhibe la signalisation et la prolifération des cellules sensibles à l'activité dérégulée des kinases Abl ou PDGFR.

Études cliniques dans la leucémie myéloïde chronique

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

Une grande étude ouverte internationale de phase II, non contrôlée, a été menée chez des patients atteints de LMC chromosome Philadelphie positive (Ph+) en crise blastique. Dans l'étude clinique, 38 % des patients avaient ≥ 60 ans et 12 % des patients avaient ≥ 70 ans.

De plus, des enfants ont été traités dans deux études de phase I et une étude de phase II.

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

Le critère principal d'efficacité était le taux de réponse hématologique, défini comme soit une réponse complète hématologique, soit une disparition des signes de leucémie (c'est-à-dire : disparition des blastes de la moelle osseuse et du sang, mais sans la récupération hématologique périphérique totale observée dans le cas d'une réponse complète), soit un retour en phase chronique de la LMC. Dans cette étude, 31 % des patients ont obtenu une réponse hématologique (36 % chez les patients non prétraités et 22 % chez les patients prétraités). Le taux de réponse a également été supérieur chez les patients traités par 600 mg (33 %) par rapport aux patients traités par 400 mg (16 %, $P = 0,0220$). L'estimation actuelle de la médiane de survie des patients non prétraités est de 7,7 mois, contre 4,7 mois chez les patients prétraités.

Tableau 2 Réponses dans l'étude LMC chez l'adulte

	Étude 0102 Données à 38 mois Crise blastique myéloïde (n = 260)
	% des patients (IC à 95 %)
Réponse hématologique ¹	31 % (25,2–36,8)
Réponse complète hématologique (RCH)	8 %
Absence de signe de leucémie (ASL)	5 %
Retour à la phase chronique (RPC)	18 %
Réponse cytogénétique majeure ²	15 % (11,2–20,4)
Complète	7 %
(Confirmée ³) [IC à 95 %]	(2%) [0,6–4,4]
Partielle	8 %
<p>¹Critères de réponse hématologique (toutes les réponses étaient à confirmer après ≥ 4 semaines) : <u>RCH</u> : Dans l'étude 0102 [PN ≥ 1,5 x 10⁹/l, plaquettes ≥ 100 x 10⁹/l, absence de cellules blastiques dans le sang, présence de blastes dans la MO < 5 %, absence d'atteinte extramédullaire]. <u>ASL</u> : mêmes critères que pour RCH mais PN ≥ 1 x 10⁹/l et plaquettes ≥ 20 x 10⁹/l. <u>RPC</u> : < 15 % de blastes dans la MO et le SP, < 30 % blastes+promyélocytes dans la MO et le SP, < 20 % basophiles dans le SP, absence d'atteinte extramédullaire en dehors de la rate et du foie. MO = moelle osseuse, SP = sang périphérique</p> <p>²Critères de réponse cytogénétique : Une réponse majeure englobe les réponses complètes et partielles : complète (0 % métaphases Ph+), partielle (1–35 %).</p> <p>³Réponse complète cytogénétique confirmée par une seconde évaluation cytogénétique de la moelle osseuse réalisée au moins un mois après l'étude initiale de moelle osseuse.</p>	

Crise blastique lymphoïde : un nombre limité de patients ont été inclus dans les études de

phase I (n = 10). Le taux de réponse hématologique était de 70 % sur une durée de 2 à 3 mois

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 avec escalade de doses. Il s'agissait d'une population de patients lourdement prétraités, dans la mesure où 46 % avaient déjà bénéficié d'une greffe de moelle osseuse et 73 % d'une polychimiothérapie. Les doses d'imatinib administrées étaient de 260 mg/m²/jour (n = 5), 340 mg/m²/jour (n = 9), 440 mg/m²/jour (n = 7) et 570 mg/m²/jour (n = 5). Parmi les 9 patients atteints de LMC en phase chronique dont les données cytogénétiques sont disponibles, 4 (44 %) ont obtenu une réponse cytogénétique complète et 3 (33 %) une réponse cytogénétique partielle, pour un taux de RCyM de 77 %.

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

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

Études cliniques dans la LAL Ph+

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

Les résultats observés dans quatre études cliniques non contrôlées (AAU02, ADE04, AJP01 et AUS01), dans une population de 211 patients atteints de LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée, sont cohérents avec les résultats décrits ci-dessus. L'imatinib en association avec la chimiothérapie d'induction (voir Tableau 3) a permis d'obtenir un taux de réponse complète hématologique de 93 % (147 sur 158 patients évaluable) et un taux de réponse cytogénétique majeure de 90 % (19 sur 21 patients évaluable). Le taux de réponse moléculaire complète était de 48 % (49 sur 102 patients évaluable). La survie sans maladie et la survie globale ont constamment dépassé un an et elles étaient supérieures aux données historiques des groupes contrôles (survie sans maladie $P < 0,001$; survie globale $P < 0,0001$) dans les deux études (AJP01 et AUS01).

Tableau 3 Schéma des chimiothérapies utilisées en association avec l'imatinib

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

Étude ADE04	
Pré-phase	DEX 10 mg/m ² orale, jours 1 à 5 ; CP 200 mg/m ² i.v., jours 3 à 5 ; MTX 15 mg intrathécal, jour 1.
Traitement d'induction I	DEX 10 mg/m ² orale, jours 1 à 5 ; VCR 2 mg i.v., jours 6, 13, 20 ; Daunorubicine 45 mg/m ² i.v., jours 6 et 7, 13 et 14.
Traitement d'induction II	CP 1 g/m ² i.v. (1 h), jours 26, 46 ; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), jours 28 à 31, 35 à 38, 42 à 45 ; 6-MP 60 mg/m ² orale, jours 26 à 46.
Traitement de consolidation	DEX 10 mg/m ² orale, jours 1 à 5 ; Vindésine 3 mg/m ² i.v., jour 1 ; MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 h), jour 1 ; Étoposide 250 mg/m ² i.v. (1 h) jours 4 et 5 ; Ara-C 2x 2 g/m ² i.v. (en 3 h, toutes les 12 h), jour 5.
Étude AJP01	
Traitement d'induction	CP 1,2 g/m ² i.v. (3 h), jour 1 ; Daunorubicine 60 mg/m ² i.v. (1 h), jours 1 à 3 ; Vincristine 1,3 mg/m ² i.v., jours 1, 8, 15, 21 ; Prednisolone 60 mg/m ² /jour orale.
Traitement de consolidation	Protocole de chimiothérapie en alternance : chimiothérapie à hautes doses de MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), jour 1, et Ara-C 2 g/m ² i.v. (toutes les 12 h), jours 2 et 3, pour 4 cycles
Traitement d'entretien	VCR 1,3 g/m ² i.v., jour 1 ; Prednisolone 60 mg/m ² orale, jours 1 à 5.
Étude AUS01	
Traitement d'induction et de consolidation	Protocole Hyper-CVAD : CP 300 mg/m ² i.v. (en 3 h, toutes les 12 h), jours 1 à 3 ; vincristine 2 mg i.v., jours 4 et 11 ; doxorubicine 50 mg/m ² i.v. (24 h), jour 4 ; DEX 40 mg/jour jours 1 à 4 et 11 à 14, en alternance avec MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), jour 1, Ara-C 1 g/m ² i.v. (en 2 h, toutes les 12 h), jours 2 et 3 (pour un total de 8 cycles).
Traitement d'entretien	VCR 2 mg i.v. une fois par mois pendant 13 mois ; Prednisolone 200 mg orale, 5 jours par mois pendant 13 mois.
Tous les schémas thérapeutiques comprennent l'administration de corticoïdes en prophylaxie neuroméningée.	

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

Population pédiatrique : dans l'étude I2301, de phase III, non randomisée, en ouvert, multicentrique, en cohortes séquentielles, un total de 93 enfants, adolescents et jeunes adultes (âgés de 1 à 22 ans) atteints d'une LAL Ph+ ont été inclus et traités par l'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 quotidienne continue de la dose d'imatinib durant les premiers cycles de chimiothérapie). Comparativement aux groupes contrôles historiques (n = 120) qui avaient reçu une chimiothérapie standard sans imatinib, l'exposition journalière continue et précoce à l'imatinib dans le cycle de traitement en association à la chimiothérapie chez les patients de la cohorte 5 (n = 50) a augmenté la survie sans événement à 4 ans (69,6 % *versus* 31,6 % respectivement). La survie globale estimée à 4 ans était de 83,6 % chez les patients de la cohorte 5 *versus* 44,8 % chez ceux des groupes contrôles historiques. Vingt patients sur 50 (40 %) de la cohorte 5 ont reçu une transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

Tableau 4 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 à 5 Ifosfamide (1,8 g/m ² /jour, IV) : jours 1 à 5 MESNA (360 mg/m ² /dose en 3 heures, x 8 doses/jour, IV) : jours 1 à 5 G-CSF (5 µg/kg, SC) : jours 6 à 15 ou jusqu'à un taux de PN > 1 500 post-nadir Méthotrexate IT (ajusté à l'âge) : jour 1 SEULEMENT Triple thérapie intrathécale (ajustée à l'âge) : jours 8 et 15
Bloc de consolidation 2 (3 semaines)	Méthotrexate (5 g/m ² sur 24 heures, IV) : jour 1 Leucovorine (75 mg/m ² à heure 36, IV ; 15 mg/m ² IV ou PO toutes les 6 heures x 6 doses) iii : jours 2 et 3 Triple thérapie intrathécale (ajustée à l'âge) : 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 à 13 ou jusqu'à un taux de PN > 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 à 14 ou jusqu'à un taux de PN > 1 500 post-nadir Triple thérapie intrathécale (ajustée à l'âge) : jours 1 et 15 DEX (6 mg/m ² /jour, PO) : jours 1 à 7 et 15 à 21
Bloc d'intensification 1 (9 semaines)	Méthotrexate (5 g/m ² sur 24 heures, IV) : jours 1 et 15 Leucovorine (75 mg/m ² à heure 36, IV ; 15 mg/m ² IV ou PO toutes les 6 heures x 6 doses) iii : jours 2, 3, 16 et 17 Triple thérapie intrathécale (ajustée à l'âge) : jours 1 et 22 VP-16 (100 mg/m ² /jour, IV) : jours 22 à 26 CPM (300 mg/m ² /jour, IV) : jours 22 à 26 MESNA (150 mg/m ² /jour, IV) : jours 22 à 26 G-CSF (5 µg/kg, SC) : jours 27 à 36 ou jusqu'à un taux de PN > 1 500 post-nadir ARA-C (3 g/m ² , toutes les 12 heures, IV) : jours 43 et 44 L-ASP (6 000 UI/m ² , IM) : jour 44
Bloc de	VCR (1,5 mg/m ² /jour, IV) : jours 1, 8 et 15

réinduction 2 (3 semaines)	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 (2 500 UI/m ² , IM) : jour 4 G-CSF (5 µg/kg, SC) : jours 5 à 14 ou jusqu'à un taux de PN > 1 500 post-nadir Triple thérapie intrathécale (ajustée à l'âge) : jours 1 et 15 DEX (6 mg/m ² /jour, PO) : jours 1 à 7 et 15 à 21
Bloc d'intensification 2 (9 semaines)	Méthotrexate (5 g/m ² sur 24 heures, IV) : jours 1 et 15 Leucovorine (75 mg/m ² à heure 36, IV; 15 mg/m ² IV ou PO toutes les 6 heures x 6 doses) iii : jours 2, 3, 16 et 17 Triple thérapie intrathécale (ajustée à l'âge) : jours 1 et 22 VP-16 (100 mg/m ² /jour, IV) : jours 22 à 26 CPM (300 mg/m ² /jour, IV) : jours 22 à 26 MESNA (150 mg/m ² /jour, IV) : jours 22 à 26 G-CSF (5 µg/kg, SC) : jours 27 à 36 ou jusqu'à un taux de PN > 1 500 post-nadir ARA-C (3 g/m ² , toutes les 12 heures, IV) : jours 43 et 44 L-ASP (6 000 UI/m ² , IM) : jour 44
Maintenance (cycles de 8 semaines) Cycles 1 à 4	MTX (5 g/m ² sur 24 heures, IV) : jour 1 Leucovorine (75 mg/m ² à heure 36, IV ; 15 mg/m ² IV ou PO toutes les 6 heures x 6 doses) iii : jours 2 et 3 Triple thérapie intrathécale (ajustée à l'âge) : jours 1 et 29 VCR (1,5 mg/m ² , IV) : jours 1 et 29 DEX (6 mg/m ² /jour PO) : jours 1 à 5 ; 29 à 33 6-MP (75 mg/m ² /jour, PO) : jours 8 à 28 Méthotrexate (20 mg/m ² /semaine, PO) : jours 8, 15 et 22 VP-16 (100 mg/m ² , IV) : jours 29 à 33 CPM (300 mg/m ² , IV) : jours 29 à 33 MESNA (IV) : jours 29 à 33 G-CSF (5 µg/kg, SC) : jours 34 à 43
Maintenance (cycles de 8 semaines) Cycle 5	Irradiation crânienne (cycle 5 uniquement) 12 Gy en 8 fractions pour tous les patients étant SNC1 et SNC2 au diagnostic 18 Gy en 10 fractions pour les patients étant SNC3 au diagnostic VCR (1,5 mg/m ² /jour, IV) : jours 1 et 29 DEX (6 mg/m ² /jour, PO) : jours 1 à 5 ; 29 à 33 6-MP (75 mg/m ² /jour, PO) : jours 11 à 56 (suspendre le 6-MP durant les jours 6 à 10 de l'irradiation crânienne commençant le jour 1 du cycle 5. Commencer le 6-MP le 1 ^{er} jour après la fin de l'irradiation crânienne.) Méthotrexate (20 mg/m ² /semaine, PO) : jours 8, 15, 22, 29, 36, 43 et 50
Maintenance (cycles de 8 semaines) Cycles 6 à 12	VCR (1,5 mg/m ² /jour, IV) : jours 1 et 29 DEX (6 mg/m ² /jour, PO) : jours 1 à 5 ; 29 à 33 6-MP (75 mg/m ² /jour, PO) : jours 1 à 56 Méthotrexate (20 mg/m ² /semaine, PO) : jours 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43 et 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 pegylée, MESNA = 3-mercaptopéthane sulfonate sodium, iii = ou jusqu'à ce que le taux de méthotrexate soit < 0,1 µM, Gy = Gray.

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

patients atteints de LAL Ph+.

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

Études cliniques dans les SMD/SMP

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

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

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

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

Études cliniques dans les SHE/LCE

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

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

Études cliniques dans le DFSP

Une étude ouverte multicentrique de phase II (étude B2225) a été menée chez 12 patients atteints de DFSP traités par l'imatinib à 800 mg/jour. L'âge des patients atteints de DFSP allait de 23 à 75 ans ; leur maladie était métastatique ou en rechute locale après une chirurgie d'exérèse initiale et n'était pas considérée comme relevant d'une chirurgie d'exérèse supplémentaire au moment de l'entrée dans l'étude. Le critère primaire d'efficacité reposait sur les taux de réponse objective. Parmi les 12 patients inclus, 9 ont répondu, 1 réponse complète et 8 réponses partielles. Une exérèse totale a ensuite été pratiquée chez trois des réponders partiels. La durée médiane de traitement dans l'étude B2225 était de 6,2 mois, avec une durée maximale de 24,3 mois. Six autres patients atteints de DFSP et traités par l'imatinib ont été rapportés sous la forme de 5 observations individuelles ; leur âge allait de 18 mois à 49 ans. Les patients adultes rapportés dans la littérature publiée ont été traités par l'imatinib soit à la posologie de 400 mg/jour (4 cas), soit par 800 mg/jour (1 cas). Le patient pédiatrique était traité à la dose de 400 mg/m² par jour, augmentée ensuite à 520 mg/m² par jour. Cinq (5) patients ont répondu, trois complètement et deux partiellement. La durée médiane de traitement dans la littérature allait de 4 semaines à plus de 20 mois. La translocation t(17 :22)[(q22 :q13)] ou la protéine issue de ce gène hybride était présente chez pratiquement tous les réponders au traitement par l'imatinib.

Il n'existe pas d'études contrôlées chez les patients pédiatriques atteints de DFSP. Cinq (5) cas de patients atteints de DFSP associés à des réarrangements du gène PDGFR ont été rapportés dans 3 publications. L'âge de ces patients allait de la naissance à 14 ans et l'imatinib était administré à une posologie de 50 mg par jour ou comprise entre 400 et 520 mg/m² par jour. Tous les patients ont 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 à J1, puis à J7 ou J28, au moment où les concentrations plasmatiques ont atteint l'état d'équilibre.

Absorption

La biodisponibilité absolue moyenne de l'imatinib est de 98 %. Il existe une forte variabilité interindividuelle de l'ASC plasmatique de l'imatinib 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 du t_{max}), avec une légère diminution de l'ASC (7,4 %) comparée à une prise à jeun. L'effet d'une chirurgie gastro-intestinale antérieure sur l'absorption de l'imatinib n'a pas été étudié.

Distribution

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

Biotransformation

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

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

Les tests *in vitro* montrent que le CYP3A4 est la principale enzyme du cytochrome P450 humain catalysant la biotransformation de l'imatinib. Parmi un éventail de médicaments potentiellement co-administrés (paracétamol, aciclovir, allopurinol, amphotéricine, cytarabine, érythromycine, fluconazole, hydroxyurée, norfloxacine, pénicilline V), seuls l'érythromycine (IC_{50} 50 μ M) et le fluconazole (IC_{50} 118 μ M) ont montré une inhibition du métabolisme de l'imatinib pouvant être cliniquement significative (voir rubrique 4.5).

In vitro, l'imatinib est un inhibiteur compétitif des substrats marqués du CYP2C9, des CYP2D6 et des CYP3A4/5 avec des valeurs de K_i de 27, 7,5 et 7,9 μ mol/l respectivement obtenues sur les microsomes hépatiques humains. Les concentrations plasmatiques maximales de l'imatinib sont de 2 à 4 μ mol/l. Par conséquent, une inhibition du métabolisme des médicaments 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

Après administration d'une dose orale d'imatinib marqué au ^{14}C , environ 81 % de la dose sont éliminés 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, d'environ 18 h, est compatible avec une prise quotidienne unique. L'augmentation de l'ASC moyenne de l'imatinib est linéaire et proportionnelle à la dose administrée à des doses orales allant de 25 à 1 000 mg. Lors d'administrations répétées en prise quotidienne unique, la cinétique de l'imatinib n'est pas modifiée,

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

Pharmacocinétiques de population

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

Pharmacocinétique dans la population pédiatrique

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

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

Altération des fonctions organiques

L'imatinib et ses métabolites ne sont pas excrétés de façon significative par le rein. L'exposition plasmatique est plus élevée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée que chez les patients ayant une fonction rénale normale. L'augmentation est d'environ 1,5 à 2 fois, ce qui correspond à une augmentation de 1,5 fois du taux plasmatique d'AGP à laquelle l'imatinib est fortement lié. La clairance de l'imatinib libre est probablement similaire chez les patients présentant une insuffisance rénale et chez les patients ayant une fonction rénale normale, puisque l'excrétion rénale n'est qu'une voie d'élimination mineure de l'imatinib (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

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

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

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

L'imatinib n'a pas été considéré comme génotoxique dans un test sur cellules bactériennes *in vitro* (test d'AMES), dans un test sur cellules de mammifères *in vitro* (lymphome de souris) et dans un test sur micronoyaux de rat *in vivo*. Toutefois, des effets génotoxiques positifs ont été obtenus avec l'imatinib dans un test de clastogénèse (aberration chromosomique) sur cellules de mammifères *in vitro* (cellules ovariennes de hamster chinois) avec activation métabolique à une concentration de 125 µg/ml. Deux intermédiaires de synthèse, présents dans le produit final, sont positifs au test de mutagenèse d'AMES. L'un de ces intermédiaires était aussi positif dans le test sur le lymphome de souris.

Dans une étude de fertilité, chez le rat mâle traité pendant 70 j avant accouplement, le poids des testicules et de l'épididyme et le pourcentage de mobilité des spermatozoïdes ont diminué à la dose de 60 mg/kg, approximativement équivalente à la dose clinique maximale de 800 mg/j, basée sur la surface corporelle. Cela n'a pas été observé à des doses ≤ 20 mg/kg. Une réduction légère à modérée de la spermatogénèse a aussi été observée chez le chien à des doses orales ≥ 30 mg/kg. Chez des rats femelles 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. Par contre, à la dose de 60 mg/kg, les rats femelles ont présenté une perte fœtale post-implantation significative et un nombre de fœtus vivants réduit significativement. Ceci n'a pas été observé à des doses ≤ 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 le 14^e ou 15^e jour de gestation. À la même dose, le nombre de ratons mort-nés ou décédant au cours des 4 premiers jours du post-partum était plus élevé. Dans la descendance F₁, à la même dose, les poids moyens étaient réduits de la naissance jusqu'au sacrifice final et le nombre de portées atteignant le critère de séparation 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 observable (DSEO) pour les mères et la génération F₁ était de 15 mg/kg/jour (soit un quart de la dose maximale humaine de 800 mg).

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

Il n'a pas été identifié de nouveaux organes cibles dans l'étude de toxicité sur le développement chez le jeune rat (jours 10 à 70 postpartum) par rapport aux organes cibles connus chez le rat adulte. Dans l'étude de toxicité juvénile, des effets sur la croissance, un retard de l'ouverture du vagin et de la séparation du prépuce ont été observés à une exposition représentant environ 0,3 à 2 fois l'exposition pédiatrique moyenne à la dose maximale recommandée de 340 mg/m². De plus, une mortalité a été observée chez les jeunes animaux (au moment de la période de sevrage) à une exposition représentant environ 2 fois l'exposition pédiatrique moyenne à la dose maximale recommandée de 340 mg/m².

Dans une étude de cancérogenèse d'une durée de deux ans menée chez le rat avec imatinib administré à la dose de 15, 30 et 60 mg/kg/j, une réduction statistiquement significative de la longévité a été observée chez les mâles à la dose de 60 mg/kg/j et chez les femelles à une dose \geq 30 mg/kg/j. L'examen histopathologique des animaux a mis en évidence comme causes principales de décès ou de sacrifice, des cardiomyopathies (pour les deux sexes), des 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/j représentant approximativement 0,5 ou 0,3 fois l'exposition quotidienne humaine (sur la base de l'ASC) à la dose de 400 mg/j ou 800 mg/j respectivement et 0,4 fois l'exposition quotidienne (sur la base de l'ASC) chez les patients pédiatriques à la dose de 340 mg/m²/jour. La dose sans effet observable (DSEO) était de 15 mg/kg/j. Les adénomes/carcinomes rénaux et les papillomes de la vessie et de l'urètre, les adénocarcinomes de l'intestin grêle, les adénomes des parathyroïdes, les tumeurs médullaires bénignes et malignes des glandes surrénales et les carcinomes/papillomes de l'estomac (hors tissu glandulaire) ont été observés à la dose de 60 mg/kg/j, représentant approximativement 1,7 ou 1 fois l'exposition quotidienne humaine (sur la base de l'ASC) à la dose de 400 mg/j ou 800 mg/j respectivement et 1,2 fois l'exposition quotidienne (sur la base de l'ASC) chez les patients pédiatriques à la dose de 340 mg/m²/jour. La dose sans effet observable (DSEO) était de 30 mg/kg/j.

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

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Imatinib medac 100 mg gélules

Contenu de la gélule

Crospovidone (type A)

Lactose monohydraté

Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule

Gélatine

Oxyde de fer jaune (E172)

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer rouge (E172)

Imatinib medac 400 mg gélules

Contenu de la gélule :

Crospovidone (type A)

Lactose monohydraté

Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule :
Gélatine
Oxyde de fer jaune (E172)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Imatinib medac 100 mg gélules

Plaquettes thermoformées en PA-aluminium/PVC/aluminium.
Boîtes de 60 gélules.

Imatinib medac 400 mg gélules

Plaquettes thermoformées en PA-aluminium/PVC/aluminium.
Boîtes de 30 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Allemagne

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

Imatinib medac 100 mg gélules

EU/1/13/876/001

Imatinib medac 400 mg gélules

EU/1/13/876/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE

L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 25 septembre 2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Allemagne

Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.
ul. Marszałka J. Piłsudskiego 5
95-200 Pabianice
Pologne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Imatinib medac 100 mg gélules

Imatinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Allemagne

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

EU/1/13/876/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Imatinib medac 100 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

<Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.>

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOUSOUDÉS**

PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Imatinib medac 100 mg gélules
Imatinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

medac GmbH

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Imatinib medac 400 mg gélules

Imatinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Allemagne

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

EU/1/13/876/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Imatinib medac 400 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

<Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.>

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Imatinib medac 400 mg gélules
Imatinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

medac GmbH

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Imatinib medac 100 mg gélules

Imatinib medac 400 mg gélules

Imatinib

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Imatinib medac et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Imatinib medac
3. Comment prendre Imatinib medac
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Imatinib medac
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Imatinib medac et dans quel cas est-il utilisé ?

Imatinib medac est un médicament qui contient un principe actif appelé imatinib. Ce médicament agit par inhibition de la croissance des cellules anormales des maladies décrites ci-dessous, parmi lesquelles certains types de cancer.

Imatinib medac est un traitement chez les adultes, les enfants et les adolescents de :

- **Leucémie myéloïde chronique (LMC) en crise blastique.** La leucémie est un cancer des globules blancs du sang. Ces globules blancs aident habituellement l'organisme à se défendre contre les infections. La leucémie myéloïde chronique est une forme de leucémie dans laquelle certains globules blancs anormaux (appelés cellules myéloïdes) commencent à se multiplier de manière incontrôlée. Imatinib medac inhibe la croissance de ces cellules. La crise blastique est le stade le plus avancé de cette maladie.
- **Leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positive (LAL Ph-positive).** La leucémie est un cancer des globules blancs du sang. Ces globules blancs aident habituellement l'organisme à se défendre contre les infections. La leucémie aiguë lymphoblastique est une forme de leucémie dans laquelle certains globules blancs anormaux (appelés lymphoblastes) commencent à se multiplier de manière incontrôlée. Imatinib medac inhibe la croissance de ces cellules.

Imatinib medac est aussi un traitement chez les enfants et les adolescents de :

- LMC nouvellement diagnostiquée lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée comme un traitement de première intention.
- LMC en phase chronique après échec du traitement par l'interféron alpha, ou en phase accélérée. La phase accélérée est une phase intermédiaire entre la phase chronique et l'apparition de la crise blastique ; elle est considérée comme la première manifestation de la résistance au traitement.

Imatinib medac est aussi un traitement chez les adultes de :

- **Syndromes myéloprolifératifs/myélodysplasiques (SMP/SMD).** Il s'agit d'un groupe de maladies du sang pour lesquelles des cellules du sang commencent à se multiplier de manière incontrôlée. Imatinib medac inhibe la croissance de ces cellules dans un certain sous-groupe de ces maladies.
- **Syndrome hyperéosinophilique (SHE) et/ou leucémie chronique à éosinophiles (LCE).** Ce sont des maladies pour lesquelles des cellules du sang (appelées éosinophiles) commencent à se multiplier de manière incontrôlée. Imatinib medac inhibe la croissance de ces cellules dans un certain sous-groupe de ces maladies.
- **Dermatofibrosarcome protuberans (DFSP).** Le dermatofibrosarcome est un cancer du tissu sous la peau dans lequel certaines cellules commencent à se multiplier de manière incontrôlée. Imatinib medac inhibe la croissance de ces cellules.

Par la suite dans cette notice, les abréviations ci-dessus sont utilisées pour désigner ces maladies.

Si vous avez des questions sur la façon dont Imatinib medac agit ou la raison pour laquelle ce médicament vous a été prescrit, adressez-vous à votre médecin.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Imatinib medac ?

Imatinib medac vous sera prescrit uniquement par un médecin qui a l'expérience des médicaments utilisés dans les traitements des cancers du sang ou de tumeurs solides.

Suivez attentivement toutes les instructions qui vous sont données par votre médecin même si elles diffèrent des informations générales qui sont précisées dans cette notice.

Ne prenez jamais Imatinib medac :

- si vous êtes allergique au principe actif ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Si vous êtes concerné(e), **parlez-en à votre médecin avant de prendre Imatinib medac.**

Si vous pensez que vous pouvez être allergique mais que vous n'êtes pas sûr(e), demandez l'avis de votre médecin.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Imatinib medac :

- si vous avez ou avez eu un problème au foie, aux reins ou au cœur.
- si vous recevez un traitement par lévothyroxine car vous avez subi une chirurgie de la thyroïde.
- si vous déjà avez eu ou pouviez avoir actuellement une hépatite B. En effet, NOM Imatinib medac pourrait réactiver votre hépatite B, ce qui peut être fatal dans certains cas. Les patients seront étroitement surveillés par leur médecin afin de détecter tout signe d'infection avant l'instauration du traitement.

•

Si l'une de ces situations vous concerne, **parlez-en à votre médecin avant de prendre Imatinib medac.**

Au cours de votre traitement par Imatinib medac, informez immédiatement à votre médecin si vous prenez du poids très rapidement. Imatinib medac peut provoquer une rétention d'eau dans votre corps (rétention hydrique sévère).

Pendant votre traitement par Imatinib medac, votre médecin surveillera régulièrement si ce médicament agit. Des analyses de sang et un contrôle de votre poids seront effectués à intervalles réguliers pendant le traitement par Imatinib medac.

Enfants et adolescents

Imatinib medac est aussi un traitement de la LMC chez l'enfant et l'adolescent. Il n'y a pas eu d'utilisation d'Imatinib medac chez l'enfant de moins de 2 ans présentant une LMC. L'expérience est limitée chez les enfants et les adolescents ayant une LAL Ph-positif.

Certains enfants ou adolescents traités par Imatinib medac peuvent avoir un retard de croissance. Le médecin surveillera régulièrement la croissance de votre enfant lors des visites prévues.

Autres médicaments et Imatinib medac

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance (tel que le paracétamol), y compris les médicaments à base de plantes (tels que le millepertuis). Certains médicaments peuvent interagir sur l'effet d'Imatinib medac lorsqu'ils sont pris en même temps. Ils peuvent augmenter ou diminuer l'effet d'Imatinib medac en menant à une augmentation des effets indésirables d'Imatinib medac ou à une moindre efficacité d'Imatinib medac. Imatinib medac peut agir de la même façon sur d'autres médicaments.

Prévenez votre médecin si vous utilisez des médicaments qui empêchent la formation de caillots sanguins.

Grossesse, allaitement et fertilité

- Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.
- Imatinib medac ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse à moins d'une nécessité absolue car il pourrait avoir des effets nocifs pour votre bébé. Votre médecin discutera avec vous des risques possibles du traitement par Imatinib medac au cours de la grossesse.
- Chez les femmes pouvant être enceintes au cours du traitement, une contraception efficace doit être conseillée.
- N'allaitez pas au cours du traitement par Imatinib medac car les informations sur la distribution de l'imatinib dans le lait maternel sont limitées.
- Il est conseillé aux patients qui s'inquiéteraient de leur fertilité pendant le traitement par Imatinib medac de consulter leur médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous pouvez avoir des vertiges, des étourdissements ou des troubles de la vision lorsque vous prenez ce traitement. Si cela se produit, ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines jusqu'à ce que vous sentiez de nouveau bien.

Imatinib medac contient du lactose monohydraté.

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Imatinib medac ?

Votre médecin vous a prescrit Imatinib medac car vous souffrez d'une maladie grave. Imatinib medac peut vous aider à lutter contre cette maladie.

Toutefois, veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Il est important de le faire aussi longtemps que votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère vous le dit. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Vous ne devez pas arrêter de prendre Imatinib medac à moins que votre médecin vous l'ait dit. Si vous ne pouvez prendre ce médicament comme votre médecin vous l'a prescrit ou si vous pensez que vous n'en avez plus besoin, contactez immédiatement votre médecin.

Quelle dose d'Imatinib medac prendre ?

Utilisation chez les adultes

Votre médecin vous dira exactement combien de gélules d'Imatinib medac vous devrez prendre.

La dose initiale habituelle dans le traitement de la LMC en crise blastique est de 600 mg, à prendre sous forme de 6 gélules de 100 mg (ou 1 gélule de 400 mg et 2 gélules de 100 mg) **une fois** par jour.

Votre médecin peut prescrire une dose plus élevée ou plus faible en fonction de votre réponse au traitement. Si votre dose quotidienne est de 800 mg par jour, vous devez prendre 1 gélule de 400 mg le matin et 1 gélule de 400 mg le soir.

- **Si vous êtes traité(e) pour une LAL Ph-positif :**
La dose initiale est de 600 mg, soit prendre 6 gélules de 100 mg (ou 1 gélule de 400 mg et 2 gélules de 100 mg) **une fois** par jour.
- **Si vous êtes traité(e) pour un SMD/SMP :**
La dose initiale est de 400 mg, soit prendre 1 gélule de 400 mg **une fois** par jour.
- **Si vous êtes traité(e) pour un SHE/LCE :**
La dose initiale est de 100 mg, soit prendre 1 gélule de 100 mg **une fois** par jour. Votre médecin peut décider d'augmenter la dose à 400 mg, soit prendre 1 gélule de 400 mg **une fois** par jour, en fonction de votre réponse au traitement.
- **Si vous êtes traité(e) pour un DFSP :**
La dose est de 800 mg par jour, soit prendre 1 gélule de 400 mg le matin et 1 gélule de 400 mg le soir.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Votre médecin vous dira combien de gélules d'Imatinib medac donner à votre enfant. La dose d'Imatinib medac à prendre dépendra de l'état de votre enfant, de sa taille et de son poids. La dose quotidienne totale chez l'enfant et l'adolescent ne doit pas dépasser 800 mg dans la LMC et 600 mg dans la LAL pH-positif. Le traitement peut être donné à votre enfant en une seule prise par jour ou la dose quotidienne peut être répartie en deux prises (la moitié le matin et la moitié le soir).

Quand et comment prendre Imatinib medac ?

- **Prenez Imatinib medac au cours d'un repas.** Cela aidera à réduire les problèmes d'estomac pendant le traitement par Imatinib medac.
- **Avalez les gélules entières avec un grand verre d'eau.** N'ouvrez pas les gélules et ne les écrasez pas à moins que vous n'avez des difficultés pour les avaler (par exemple chez les enfants).
- Si vous ne pouvez avaler les gélules, vous pouvez les ouvrir et diluer la poudre dans un verre d'eau minérale plate ou de jus de pomme.
- Si vous êtes une femme enceinte ou susceptible de le devenir et que vous ouvrez les gélules pour votre enfant ou pour un autre patient qui ne peut pas avaler, vous devez manipuler le contenu des gélules avec précaution afin d'éviter tout contact avec la peau ou les yeux et toute inhalation. Vous devez vous laver les mains immédiatement après avoir manipulé les gélules ouvertes.

Combien de temps prendre Imatinib medac ?

Continuez à prendre Imatinib medac tous les jours aussi longtemps que votre médecin vous le dira.

Si vous avez pris plus d'Imatinib medac que vous n'auriez dû

Si vous avez pris accidentellement trop de gélules, informez-en **immédiatement** votre médecin. Vous pourriez nécessiter une surveillance médicale. Emportez avec vous la boîte du médicament.

Si vous oubliez de prendre Imatinib medac

- Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en apercevez. Toutefois, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, passez la dose oubliée.
- Continuez votre traitement selon la posologie habituelle.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Ils sont habituellement légers à modérés.

Certains effets peuvent être graves. Prévenez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des effets suivants :

Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus de 1 patient sur 10) **ou fréquents** (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :

- Prise rapide de poids. Imatinib medac peut provoquer une rétention d'eau dans votre corps (rétention hydrique sévère).
- Signes d'infection tels que fièvre, frissons intenses, maux de gorge ou ulcérations de la bouche. Imatinib medac peut réduire le nombre de globules blancs sanguins, aussi vous pouvez être plus sensible aux infections.
- Saignements ou bleus sans raison évidente (en l'absence de blessure).

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100) **ou rares** (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000) :

- Douleur thoracique ou rythme cardiaque irrégulier (signes de problèmes cardiaques).
- Toux, difficultés ou douleurs respiratoires (signes de problèmes pulmonaires).
- Sensations d'étourdissements, sensations vertigineuses ou évanouissement (signes d'une baisse de la pression artérielle).
- Mal au cœur (nausées) avec perte de l'appétit, coloration foncée des urines, jaunissement de la peau et des yeux (signes de problèmes hépatiques).
- Éruption, rougissement de la peau avec des cloques sur la peau, les lèvres, la bouche ou les yeux, peau qui pèle, fièvre, survenue de taches rouges ou pourpres sur la peau, démangeaisons, sensations de brûlures, éruption pustuleuse (signes de problèmes cutanés).
- Douleur abdominale sévère, sang dans les vomissements, les selles ou les urines, ou selles noires (signes de problèmes gastro-intestinaux).
- Réduction importante du volume urinaire, sensations de soif (signes de problèmes rénaux).
- Mal au cœur (nausée) avec diarrhée et vomissements, douleurs abdominales ou fièvre (signes de problèmes intestinaux).
- Maux de tête sévères, faiblesse ou paralysie des membres ou de la face, difficultés pour parler, perte de conscience soudaine (signes de problèmes du système nerveux tels qu'un saignement ou un gonflement au niveau du crâne ou du cerveau).
- Pâleur, sensation de fatigue, essoufflements, urines foncées (signes d'un taux faible de globules rouges).
- Douleur au niveau des yeux ou détérioration de la vue, saignements dans les yeux.
- Douleurs aux hanches, difficultés à marcher.
- Doigts des pieds et des mains froids ou engourdis (signes du syndrome de Raynaud).
- Gonflement soudain et rougeur de la peau (signes d'une infection de la peau appelée cellulite).
- Difficulté à entendre.
- Faiblesse musculaire et spasmes musculaires avec un rythme cardiaque irrégulier (signes d'une variation de la quantité de potassium dans le sang).
- Contusion (bleus).

- Douleurs d'estomac, avec mal au cœur (nausée).
- Crampes musculaires avec fièvre, urines rouge-brun, douleur ou faiblesse de vos muscles (signes de problèmes musculaires).
- Douleurs pelviennes quelquefois accompagnées de nausées et de vomissements, avec des saignements vaginaux inattendus, des sensations de vertiges ou d'évanouissement en raison d'une pression artérielle basse (signes de problèmes des ovaires ou de l'utérus).
- Nausées, essoufflement, pouls irrégulier, urine trouble, fatigue et/ou douleurs articulaires associées à des anomalies des résultats des tests de laboratoire (par exemple : hyperkaliémie, hyperurémie, hypercalcémie et hypophosphorémie).

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- Association d'une éruption cutanée sévère et généralisée, de nausées, de fièvre, d'un taux élevé de certains globules blancs dans le sang (éosinophiles) ou d'une coloration jaune de la peau ou des yeux (signes d'une jaunisse) avec essoufflement, douleur ou gêne dans la poitrine, diminution importante du débit urinaire et sensation de soif, etc. (signes d'une réaction allergique liée au traitement : syndrome DRESS).
- Insuffisance rénale chronique.

Si vous présentez l'un des effets décrits ci-dessus, **parlez-en immédiatement à votre médecin.**

D'autres effets indésirables peuvent comprendre :

Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus de 1 patient sur 10) :

- Maux de tête ou sensation de fatigue.
- Mal au cœur (nausées), envie de vomir (vomissements), diarrhée ou indigestion.
- Éruption.
- Crampes musculaires ou douleurs articulaires, douleurs osseuses ou musculaires, pendant le traitement par Imatinib medac ou après l'arrêt du traitement.
- Œdèmes tels que gonflement des chevilles ou gonflement des yeux.
- Prise de poids.

Si l'un de ces effets vous affecte sévèrement, **informez votre médecin.**

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :

- Anorexie, perte de poids ou trouble du goût.
- Sensations vertigineuses ou faiblesse.
- Difficulté d'endormissement (insomnie).
- Écoulement dans l'œil avec démangeaisons, rougeur ou gonflement (conjonctivite), yeux larmoyants ou vision trouble.
- Saignement du nez.
- Douleur ou gonflement de l'abdomen, flatulences, brûlures d'estomac ou constipation.
- Démangeaisons.
- Perte inhabituelle ou raréfaction des cheveux.
- Engourdissement des mains ou des pieds.
- Aphtes.
- Gonflement des articulations et douleurs articulaires.
- Bouche sèche, peau sèche ou œil sec.
- Diminution ou augmentation de la sensibilité cutanée.
- Bouffées de chaleur, frissons ou sueurs nocturnes.

Si l'un de ces effets vous affecte sévèrement, **informez votre médecin.**

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles) :

- Rougissement et/ou gonflement de la paume des mains et de la plante des pieds qui peuvent être accompagnés de sensations de picotements et de brûlures douloureuses.
- Retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent.
- Réapparition (réactivation) de l'hépatite B si vous avez déjà été eu une hépatite B dans le passé

(infection hépatique).

Si l'un de ces effets vous affecte sévèrement, **informez votre médecin.**

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Imatinib medac

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et la plaquette thermoformée après EXP.

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

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la boîte présente des signes de détérioration ou a été ouverte.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Imatinib medac

- La substance active est l'imatinib (sous forme de mésilate).
Chaque gélule de 100 mg d'Imatinib medac contient 100 mg d'imatinib (sous forme de mésilate).
Chaque gélule de 400 mg d'Imatinib medac contient 400 mg d'imatinib (sous forme de mésilate).
- Les autres composants sont : crospovidone (type A), lactose monohydraté, stéarate de magnésium.
L'enveloppe de la gélule de 100 mg est composée de gélatine, d'oxyde de fer jaune (E172), de dioxyde de titane (E171) et d'oxyde de fer rouge (E172).
L'enveloppe de la gélule de 400 mg est composée de gélatine, d'oxyde de fer jaune (E172), de dioxyde de titane (E171), d'oxyde de fer rouge (E172) et d'oxyde de fer noir (E172).

Qu'est ce que Imatinib medac et contenu de l'emballage extérieur

Les gélules d'Imatinib medac 100 mg sont des gélules en gélatine de taille « 3 » avec corps et coiffe de couleur orange.

Les gélules d'Imatinib medac 400 mg sont des gélules en gélatine de taille « 00 » avec corps et coiffe de couleur caramel.

Imatinib medac 100 mg est présenté en boîtes contenant 60 gélules.

Imatinib medac 400 mg est présenté en boîtes contenant 30 gélules.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Allemagne

Fabricant

Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.
Marszałka Józefa Piłsudskiego 5
95-200 Pabianice
Pologne

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Allemagne

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.