

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **APO-IMATINIB**

Comprimés de mésylate d'imatinitib

Comprimés d'imatinitib à 100 mg et à 400 mg (comme de mésylate d'imatinitib), voie orale

Inhibiteur de la protéine kinase

(Code ATC : L01EA01)

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
Canada M9L 1T9

Date d'homologation initiale :
02 avril 2013

Date de révision :
18 avril 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 270347

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

7 Mises en garde et précautions, Appareil locomoteur.	2023-04
---	---------

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	5
1 INDICATIONS	5
1.1 Pédiatrie	6
1.2 Personnes âgées.....	6
2 CONTRE-INDICATIONS	6
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	7
4.1 Considérations posologiques	7
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	8
4.5 Dose oubliée	13
5 SURDOSAGE	13
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	14
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	14
7.1 Populations particulières	23
7.1.1 Femmes enceintes	24
7.1.2 Allaitement.....	24
7.1.3 Enfants	24
7.1.4 Personnes âgées.....	25
8 EFFETS INDÉSIRABLES	25

8.1	Aperçu des effets indésirables.....	25
8.2	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	25
8.2.1	Événements indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants.....	41
8.4	Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, chimie clinique et autres données quantitatives.....	42
8.5	Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit.....	45
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	47
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	47
9.3	Interactions médicament-comportement.....	47
9.4	Interactions médicament-médicament.....	47
9.5	Interactions médicament-aliment.....	54
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	54
10.1	Mode d'action.....	54
10.2	Pharmacodynamie.....	55
10.3	Pharmacocinétique.....	56
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION.....	61
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	61
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		62
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	62
14	ESSAIS CLINIQUES.....	63
14.1	Essais cliniques par indication.....	63
	Leucémie myéloïde chronique.....	63
	Leucémie lymphoblastique aiguë.....	71
	Syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/SMP).....	73
	Sous-types agressifs de mastocytose systémique (MSA ou MSAAHCNM).....	74
	Syndrome hyperéosinophilique et/ou leucémie chronique à éosinophiles (SHE/LCE).....	75
	Dermatofibrosarcome protuberans (DFSP).....	75
	Tumeurs stromales gastro-intestinales malignes, inopérables et/ou métastatiques.....	76

Traitement adjuvant des tumeurs stromales gastro-intestinales	79
14.2 Études de biodisponibilité comparative	82
15 MICROBIOLOGIE.....	82
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	83
17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	88
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	89

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

APO-IMATINIB (mésylate d'imatinib) est indiqué :

- Dans le traitement des patients adultes porteurs du chromosome de Philadelphie qui ont récemment reçu un diagnostic de leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).
- Dans le traitement des patients adultes porteurs du chromosome de Philadelphie atteints de LMC en crise blastique, en phase d'accélération ou en phase chronique après l'échec du traitement par l'interféron alfa (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).
- Dans le traitement des patients adultes porteurs du chromosome de Philadelphie qui ont récemment reçu un diagnostic de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA Ph+), comme agent seul en phase d'induction du traitement (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).
- Dans le traitement des patients adultes en rechute de la LLA Ph+ réfractaire ou en rechute, en monothérapie (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).
- Dans le traitement des patients adultes atteints de syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/SMP) associés à des réarrangements du gène du facteur de croissance des plaquettes sanguines (*PDGFR* ou *platelet-derived growth factor receptor*) (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).
- Dans le traitement des patients adultes atteints de sous-types agressifs de mastocytose systémique (mastocytose systémique agressive [MSA] ou associée à une atteinte hématologique clonale non mastocytaire [MSAAHCNM]¹), lorsque la mutation somatique D816V de c-Kit n'est pas décelable. Si on ne connaît pas l'état mutationnel de c-Kit, on peut envisager un traitement par APO-IMATINIB quand la réponse aux autres traitements n'est pas satisfaisante (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).
- Dans le traitement des patients adultes atteints de syndrome hyperéosinophilique (SHE) à un stade avancé et/ou d'une leucémie chronique à éosinophiles (LCE) associés à un réarrangement du FIP1L1-PDGFR α (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).
- Dans le traitement des patients adultes atteints de dermatofibrosarcome protuberans (DFSP ou maladie de Darier-Ferrand) non résécable et chez les patients adultes atteints de DFSP en rechute et/ou métastatique (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).
- Chez les patients adultes présentant des tumeurs stromales gastro-intestinales malignes exprimant Kit (CD117), inopérables et/ou métastatiques (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).
- Dans le traitement adjuvant des patients adultes qui présentent un risque intermédiaire à élevé de récurrence à la suite d'une résection complète de tumeurs stromales gastro-intestinales exprimant Kit (CD117) (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

¹ MSA : mastocytose systémique agressive; MSAAHCNM : mastocytose systémique associée à une atteinte hématologique clonale non mastocytaire.

1.1 Pédiatrie

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans le traitement des enfants porteurs du chromosome de Philadelphie qui ont récemment reçu un diagnostic de leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique (voir [7.1.3 Enfants](#)).

On ne dispose d'aucune donnée sur l'emploi mésylate d'imatinib chez les enfants de moins de deux ans atteints de LMC. Les données sur l'utilisation mésylate d'imatinib dans d'autres indications chez les enfants sont très limitées, voire inexistantes.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

Aucune différence d'importance clinique quant à l'efficacité n'a été décelée entre les patients âgés et les patients plus jeunes dans le cadre de l'étude de phase II sur la LMC (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

Aucune différence d'importance clinique quant à l'innocuité n'a été décelée entre les patients âgés et les patients plus jeunes dans le cadre de l'étude sur le traitement adjuvant des tumeurs stromales gastro-intestinales (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

L'emploi d'APO-IMATINIB (mésylate d'imatinib) est contre-indiqué en présence d'hypersensibilité à l'imatinib ou à tout produit entrant dans la composition de ce médicament (voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#)).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

APO-IMATINIB ne doit être administré que sous la supervision d'un médecin expérimenté dans l'utilisation de la chimiothérapie et dans le traitement des hémopathies malignes et/ou des sarcomes incluant les tumeurs stromales gastro-intestinales et les dermatofibrosarcomes protuberans (DFSP ou maladie de Darier-Ferrand).

Les effets indésirables importants énumérés ci-dessous sont survenus pendant les essais cliniques sur mésylate d'imatinib.

- On a observé des cas d'insuffisance cardiaque sévère et de diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#)).

- Des cas de rhabdomyolyse ont été rarement observés (voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).
- Des hémorragies sévères peuvent survenir (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#)).
- Une rétention liquidienne peut se produire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique](#)).
- Une insuffisance hépatique (fatale dans certains cas) peut survenir (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique](#)).
- Une perforation gastro-intestinale (fatale dans certains cas) peut survenir (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gastro-intestinal](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Le traitement doit être administré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement des cancers hématologiques et/ou des sarcomes malins.

La dose prescrite doit être administrée par voie orale pendant un repas et avec un grand verre d'eau afin de réduire au minimum le risque de malaises gastro-intestinaux. La dose de 400 mg ou de 600 mg doit être administrée 1 fois par jour, alors que la dose de 800 mg doit être administrée à raison de 400 mg 2 fois par jour (le matin et le soir). Les données sur l'efficacité de la prise quotidienne de 800 mg sont limitées.

Si le patient est incapable d'avaler les comprimés pelliculés, on peut les dissoudre dans un verre d'eau ou de jus de pomme. Pour ce faire, on dépose le nombre voulu de comprimés dans le volume de liquide approprié (environ 50 mL pour un comprimé à 100 mg et 200 mL pour un comprimé à 400 mg), puis on remue à l'aide d'une cuillère. La suspension doit être bue immédiatement après la dissolution du ou des comprimé(s). Les particules restées au fond du verre une fois le liquide bu doivent également être ingérées.

Le traitement doit se poursuivre tant qu'il se révèle profitable pour le patient.

Syndrome de lyse tumorale (SLT)

Des mesures préventives doivent être envisagées avant un traitement par APO-IMATINIB chez les patients exposés à un risque accru de syndrome de lyse tumorale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS –Surveillance et essais de laboratoire](#)).

Exposition au fer

Dans le cas de la posologie de 800 mg/jour d'APO-IMATINIB, il faut prendre un comprimé à

400 mg 2 fois par jour afin de réduire l'exposition au fer.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Posologie recommandée

Leucémie myéloïde chronique (LMC)

La posologie recommandée d'APO-IMATINIB est de 400 mg/jour chez les patients adultes atteints de LMC nouvellement diagnostiquée ou de LMC en phase chronique. Elle est de 600 mg/jour chez les patients adultes atteints de LMC en phase d'accélération ou en crise blastique. La posologie recommandée d'APO-IMATINIB chez les enfants ayant récemment reçu un diagnostic de LMC Ph+ s'établit à 340 mg/m²/jour (arrondie au 100 mg près, et d'un maximum de 600 mg).

Dans la LMC, la posologie peut passer de 400 mg/jour à 600 mg/jour ou à 800 mg/jour chez les patients adultes dont la maladie est en phase chronique, ou bien de 600 mg à 800 mg (en deux prises de 400 mg/jour) chez les patients adultes dont la maladie est en phase d'accélération ou en crise blastique (en l'absence d'effets indésirables graves ou de neutropénie/thrombopénie grave non liée à la leucémie) dans les cas suivants : progression de la maladie (quel que soit le moment); absence de réponse hématologique satisfaisante après au moins 3 mois de traitement; absence de réponse cytogénétique après 12 mois de traitement; perte de la réponse hématologique et/ou cytogénétique.

Chez les patients atteints de LMC, il est essentiel de mesurer régulièrement la réponse au traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire](#)). Une surveillance étroite s'impose lors de toute modification du traitement par l'imatinib (p. ex. réduction de la dose pour cause d'effets indésirables).

Leucémie lymphoblastique aiguë Ph+ (LLA Ph+)

La posologie recommandée d'APO-IMATINIB en monothérapie, comme traitement d'induction, est de 600 mg/jour chez les patients adultes atteints de LLA Ph+ nouvellement diagnostiquée ou de LLA Ph+ réfractaire ou en rechute.

Syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/SMP)

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

Sous-types agressifs de mastocytose systémique (MSA ou MSAHCNM)

La posologie recommandée d'APO-IMATINIB est de 400 mg/jour chez les patients adultes atteints de MSA ou de MSAHCNM lorsque la mutation D816V de c-Kit n'est pas décelable ou

lorsque l'état mutationnel de c-Kit est inconnu et que la réponse aux autres traitements n'est pas satisfaisante.

Chez les patients atteints de MSA ou de MSAAHCNM en association avec une éosinophilie, affection hématologique clonale liée au transcrite de fusion FIP1L1-PDGFR, une dose de départ de 100 mg/jour est recommandée. En l'absence d'effets indésirables, une augmentation de la dose, de 100 à 400 mg, peut être envisagée chez ces patients si la réponse au traitement est insuffisante.

Syndrome hyperéosinophilique (SHE) et/ou leucémie chronique à éosinophiles (LCE)

La posologie recommandée d'APO-IMATINIB est de 100 mg/jour chez les patients adultes atteints de SHE/LCE.

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

Le traitement doit se poursuivre tant qu'il se révèle profitable pour le patient.

Dermatofibrosarcome protuberans (DFSP)

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

Tumeurs stromales gastro-intestinales malignes, inopérables et/ou métastatiques

La dose recommandée d'APO-IMATINIB s'établit de 400 mg/jour à 600 mg/jour chez l'adulte atteint de tumeurs stromales gastro-intestinales malignes, inopérables et/ou métastatiques, selon le stade et l'évolution de la maladie. Dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales, on peut envisager de porter la dose de 400 mg à 600 mg ou à 800 mg/jour chez les patients adultes en l'absence d'effet indésirable si les évaluations révèlent une réponse insuffisante au traitement.

Traitement adjuvant des tumeurs stromales gastro-intestinales

La dose recommandée d'APO-IMATINIB s'établit à 400 mg/jour dans le traitement adjuvant des patients adultes qui présentent un risque intermédiaire à élevé de récurrence à la suite d'une résection complète de tumeurs stromales gastro-intestinales exprimant Kit (CD117). Le mésylate d'imatinib a été administré pendant 1 an au cours de l'essai clinique. La durée optimale du traitement par APO-IMATINIB demeure inconnue.

Aucune adaptation de la dose initiale de 400 mg/jour n'a été effectuée chez les patients atteints d'une tumeur stromale gastro-intestinale présentant de légères anomalies de la fonction hépatique.

Modification posologique

Hépatotoxicité ou autres réactions indésirables non hématologiques au médicament

En présence d'un effet indésirable grave non hématologique (comme une hépatotoxicité grave ou une rétention liquidienne marquée), il faut interrompre le traitement par APO-IMATINIB jusqu'à la disparition de l'effet. Le traitement pourra reprendre par la suite, au besoin, selon la gravité de l'effet indésirable.

En cas d'élévation du taux de bilirubine à plus de 3 fois la LSN fixée par l'établissement de santé ou du taux des transaminases hépatiques à plus de 5 fois la LSN fixée par l'établissement de santé, il faut interrompre le traitement jusqu'à ce que le taux de bilirubine soit inférieur à 1,5 fois la LSN et le taux des transaminases inférieur à 2,5 fois la LSN. Chez les adultes, on pourra ensuite reprendre le traitement par APO-IMATINIB à une dose quotidienne réduite (c'est-à-dire, de 400 à 300 mg, de 600 à 400 mg, ou de 800 à 600 mg). Dans ces mêmes circonstances, on peut réduire la dose quotidienne chez l'enfant de 340 mg/m²/jour à 260 mg/m²/jour.

Insuffisance hépatique

Les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ou modérée doivent recevoir la dose minimale efficace, soit 400 mg par jour, tandis que les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave doivent commencer le traitement à raison de 200 mg par jour. En l'absence de toxicité grave, la dose peut être augmentée jusqu'à 300 mg par jour. La dose doit être réduite chez les patients qui présentent un degré de toxicité inacceptable (voir [10.3 Pharmacocinétique – Insuffisance hépatique](#)).

Insuffisance rénale

Le mésylate d'imatinib et ses métabolites sont peu excrétés par les reins. Il a toutefois été établi que l'exposition à l'imatinib est jusqu'à deux fois plus élevée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (ClCr : 40 – 59 mL/min) ou modérée (ClCr : 20 – 39 mL/min), et qu'il existerait un lien significatif entre la fréquence d'effets indésirables graves et la présence d'une diminution de la fonction rénale.

Jusqu'à présent, aucun essai clinique n'a permis d'établir l'innocuité et l'efficacité du mésylate d'imatinib chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Il faut ainsi faire preuve de prudence lorsqu'on administre APO-IMATINIB à des patients présentant une altération de la fonction rénale légère ou modérée et amorcer le traitement de ces patients à la dose minimale efficace recommandée de 400 mg/jour (voir [10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance rénale](#)). La dose doit être réduite si elle est mal tolérée. Si le patient la tolère bien, la dose pourra être augmentée en l'absence d'efficacité (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#)). Comme l'emploi de la dose de 800 mg n'a fait l'objet d'aucune étude chez les patients atteints d'insuffisance rénale

modérée, on ne peut recommander l'administration d'une telle dose chez ces patients. L'effet du mésylate d'imatinib n'ayant pas été évalué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (ClCr : < 20 mL/min) ou traités par hémodialyse, de ce fait, aucune recommandation ne peut être formulée quant à l'administration d'imatinib chez ces patients.

Enfants

Chez les enfants, la posologie doit être établie en fonction de la surface corporelle (mg/m²). On peut administrer le médicament 1 fois par jour ou diviser la dose quotidienne en 2 prises, une le matin et l'autre le soir (voir [14.1 Études cliniques par indication – Cas nouvellement diagnostiqués de leucémie myéloïde chronique chez l'enfant](#) et [10.3 Pharmacocinétique – Enfants](#)). On ne dispose d'aucune donnée sur l'emploi du mésylate d'imatinib chez les enfants de moins de deux ans atteints de LMC. Les données sur l'utilisation du mésylate d'imatinib dans d'autres indications chez les enfants sont très limitées, voire inexistantes.

Effets indésirables de nature hématologique

En présence de neutropénie ou de thrombopénie grave, il est recommandé de suspendre le traitement ou de réduire la dose conformément aux instructions qui figurent dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Modification posologique en présence de neutropénie et de thrombopénie

MSA ou MSAAHCNM en association avec une éosinophilie et SHE/LCE s'accompagnant du transcrite de fusion FIP1L1-DGFR α (dose de départ de 100 mg)	NAN < 1,0 $\times 10^9$ /L et/ou num. plaquettaire < 50 $\times 10^9$ /L	<ol style="list-style-type: none"> 1. Suspendre le traitement par APO-IMATINIB jusqu'à ce que le NAN soit $\geq 1,5 \times 10^9$/L et la num. plaquettaire $\geq 75 \times 10^9$/L. 2. Reprendre le traitement par APO-IMATINIB à la dose antérieure (soit la dose administrée avant la survenue de l'effet indésirable grave).
LMC en phase chronique (dose de départ : 400 mg) SMD/SMP, MSA/MSAAHCNM, SHE/LCE (dose de 400 mg)	NAN < 1,0 $\times 10^9$ /L et/ou num. plaquettaire < 50 $\times 10^9$ /L	<ol style="list-style-type: none"> 1. Suspendre le traitement par APO-IMATINIB jusqu'à ce que le NAN soit $\geq 1,5 \times 10^9$/L et la num. plaquettaire $\geq 75 \times 10^9$/L. 2. Reprendre le traitement par APO-IMATINIB à la dose initiale de 400 ou 600 mg (soit la dose administrée avant la survenue de l'effet indésirable grave). 3. Si le NAN retombe sous les 1,0 $\times 10^9$/L et/ou que la num. plaquettaire redescend sous les 50 $\times 10^9$/L, suspendre le traitement par APO-

		<p>IMATINIB tel qu'on le décrit à l'étape 1 ci-dessus pour le reprendre ensuite à une dose réduite (300 mg si la dose de départ était de 400 mg, ou 400 mg si la dose de départ était de 600 mg).</p>
<p>LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée chez l'enfant (posologie : 340 mg/m²/jour)</p>	<p>NAN < 1,0 × 10⁹/L et/ou num. plaquettaire < 50 × 10⁹/L</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Suspendre le traitement par APO-IMATINIB jusqu'à ce que le NAN soit ≥ 1,5 × 10⁹/L et la num. plaquettaire ≥ 75 × 10⁹/L. 2. Reprendre le traitement par APO-IMATINIB à la dose antérieure (soit la dose administrée avant la survenue de l'effet indésirable grave). 3. Si le NAN retombe sous les 1,0 × 10⁹/L et/ou que la num. plaquettaire redescend sous les 50 × 10⁹/L, suspendre le traitement par APO-IMATINIB tel qu'on le décrit à l'étape 1 ci-dessus pour le reprendre ensuite à une dose réduite (260 mg/m²/jour).
<p>LMC en phase d'accélération et en crise blastique et LLA Ph+ (dose de départ : 600 mg)</p>	<p>¹ NAN < 0,5 × 10⁹/L et/ou num. plaquettaire < 10 × 10⁹/L</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. S'assurer que la cytopénie est bien liée à la leucémie (ponction-biopsie de moelle osseuse). 2. Si la cytopénie n'est pas liée à la leucémie, réduire la dose d'APO-IMATINIB à 400 mg. 3. Si la cytopénie dure 2 semaines, abaisser la dose à 300 mg. 4. Si la cytopénie dure 4 semaines et n'est toujours pas liée à la leucémie, suspendre le traitement par APO-IMATINIB jusqu'à ce que le NAN soit ≥ 1 × 10⁹/L et la num. plaquettaire ≥ 20 × 10⁹/L, puis reprendre le traitement à raison de 300 mg.
<p>DFSP (à une dose de 800 mg)</p>	<p>NAN < 1,0 × 10⁹/L et/ou num. plaquettaire < 50 × 10⁹/L</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Suspendre le traitement par APO-IMATINIB jusqu'à ce que le NAN soit ≥ 1,5 × 10⁹/L et la num. plaquettaire ≥ 75 × 10⁹/L. 2. Reprendre le traitement par APO-IMATINIB à 600 mg. 3. Si le NAN retombe sous les 1,0 × 10⁹/L et/ou que la num. plaquettaire

		redescend sous les $50 \times 10^9/L$, suspendre le traitement par APO-IMATINIB tel qu'on le décrit à l'étape 1 ci-dessus pour le reprendre ensuite à une dose réduite de 400 mg.
NAN : nombre absolu de neutrophiles		
¹ Survenant après au moins un mois de traitement.		

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie une dose, il ne doit pas prendre la dose manquée, mais prendre la dose prescrite suivante.

5 SURDOSAGE

Les données sur l'utilisation de doses au-delà des doses thérapeutiques sont limitées. Des cas isolés de surdosage de mésylate d'imatinib ont été signalés sous forme de rapports spontanés ou dans la littérature. Ces cas de surdosage se sont généralement soldés par une amélioration de l'état du patient ou un rétablissement du patient. En cas de surdosage, le patient doit être mis en observation et recevoir les soins appropriés.

Les cas de surdosage signalés à différentes plages de doses ont été les suivants :

Chez l'adulte

Dose allant de 1 200 à 1 600 mg (durée variant entre 1 et 10 jours) : nausées, vomissements, diarrhée, éruption cutanée, érythème, œdème, enflure, fatigue, spasmes musculaires, thrombopénie, pancytopénie, douleur abdominale, céphalée, diminution de l'appétit et hausse des taux de bilirubine et de transaminases hépatiques. Dose allant de 1 800 à 3 200 mg (maximum de 3 200 mg par jour pendant 6 jours) : faiblesse, myalgie, augmentation du taux de CPK et de bilirubine, douleurs gastro-intestinales. Dose unique de 6 400 mg : Le cas d'un patient ayant présenté des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, une pyrexie, un œdème du visage, une diminution du nombre de neutrophiles et une augmentation du taux de transaminases a été rapporté dans la littérature.

Dose unique de 8 à 10 g : Des vomissements et des douleurs gastro-intestinales ont été rapportés.

Chez l'enfant

Un garçon de 3 ans exposé à une dose unique de 400 mg a présenté des vomissements, de la diarrhée, et de l'anorexie; un autre garçon de 3 ans exposé à une dose unique de 980 mg a présenté une baisse du nombre de globules blancs et de la diarrhée.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 – Formes pharmaceutiques, Concentrations, Composition et Conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 100 mg et à 400 mg imatinib (comme mésylate d'imatinib)	crospovidone, hydroxypropylcellulose, hypromellose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polyéthylène glycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

Forme posologique

APO-IMATINIB (mésylate d'imatinib) en comprimés de 100 mg : Chaque comprimé orange brunâtre, légèrement biconvexe, pelliculé, gravé « IMA » rainure « 100 » d'un côté et « APO » de l'autre, contient 100 mg d'imatinib. Offert en bouteilles de 30 et de 1 000 comprimés, et en plaquettes alvéolées de 30 (3 × 10) et de 100 (10 × 10) comprimés.

APO-IMATINIB (mésylate d'imatinib) en comprimés à 400 mg : Chaque comprimé orange brunâtre, légèrement biconvexe, pelliculé, gravé « IMA » rainure « 400 » d'un côté et « APO » de l'autre, contient 400 mg d'imatinib. Offert en bouteilles de 30 et de 500 comprimés, et en plaquettes alvéolées de 30 (3 × 10) et de 100 (10 × 10) comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Généralités

Rétention liquidienne et œdème

Le mésylate d'imatinib est souvent associé à un œdème et, parfois, à une rétention liquidienne grave (voir [8.2 Effets indésirables au cours des essais cliniques](#)). Dans l'ensemble des essais cliniques, les cas de rétention liquidienne/d'œdème, tous grades confondus, ont été signalés chez 61,7 % des patients atteints d'une LMC nouvellement diagnostiquée, chez 76,2 % des autres patients atteints de LMC, et chez 80,3 % des patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales malignes. Les patients doivent donc être pesés régulièrement et faire l'objet

d'une surveillance périodique visant à déceler les signes et les symptômes d'une rétention liquidienne, laquelle peut se produire après des mois de traitement. Tout gain pondéral rapide et inattendu doit faire l'objet d'une exploration soigneuse et, au besoin, d'un traitement approprié. La probabilité d'œdème s'est révélée plus élevée avec des doses plus fortes d'imatinib. Un œdème superficiel grave a été signalé chez 1,5 % des patients traités par le mésylate d'imatinib atteints de LMC nouvellement diagnostiquée et chez de 2,1 à 5,8 % des autres adultes atteints de LMC traités par le mésylate d'imatinib. De plus, on a signalé d'autres types de rétention liquidienne grave (épanchement pleural ou péricardique, œdème pulmonaire et ascite) chez 1,3 % des patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée traités par le mésylate d'imatinib et chez de 1,7 à 6,2 % des autres adultes atteints de LMC traités par le mésylate d'imatinib.

Hémorragie

Dans l'ensemble des essais cliniques, les cas d'hémorragies, tous grades confondus, ont été signalés chez 28,9 % des patients atteints d'une LMC nouvellement diagnostiquée, chez 53 % des autres patients atteints de LMC, et chez 29,9 % des patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales malignes.

Dans l'étude clinique portant sur les cas récemment diagnostiqués de LMC, 1,8 % des patients ont présenté une hémorragie de grade 3 ou 4. Dans l'étude clinique (B2222) portant sur les tumeurs stromales gastro-intestinales malignes, inopérables et/ou métastatiques, on a signalé des saignements gastro-intestinaux (GI) ou intratumoraux chez 8 patients (5,4 %), dont 5 ayant reçu la dose de 600 mg et 3, la dose de 400 mg. Chez 4 des patients ayant présenté des saignements intratumoraux, les saignements étaient intra-abdominaux ou intra-hépatiques, selon le siège des lésions tumorales. L'un des patients, qui présentait des antécédents de saignements gastro-intestinaux avant d'être admis à l'étude, a succombé à une hémorragie gastro-intestinale.

En outre, des cas d'ectasie vasculaire de l'antrum gastrique, une cause rare d'hémorragie gastro-intestinale, ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance chez des patients atteints de LMC, de tumeurs stromales gastro-intestinales, de LLA et d'autres maladies. Par conséquent, les patients devraient faire l'objet d'une surveillance des symptômes gastro-intestinaux au début et au cours du traitement par l'APO-IMATINIB. Au besoin, on pourrait envisager de mettre fin au traitement par l'APO-IMATINIB. Le diagnostic d'ectasie vasculaire de l'antrum gastrique a habituellement été établi un an après le début du traitement par le mésylate d'imatinib, bien que ce délai ait été variable (de 6 jours à 7 ans) (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques](#)).

Des cas d'hématome sous-dural ont été signalés conjointement avec l'administration d'imatinib chez des patients qui présentaient d'autres facteurs ayant pu contribuer à pareille manifestation, dont l'âge (par exemple > 50 – 55 ans), une thrombopénie en raison de l'affection maligne sous-jacente ou de la prise concomitante de plusieurs agents chimiothérapeutiques, un traitement concomitant par des agents augmentant le risque de

saignement, et des antécédents de ponction lombaire ou de traumatisme crânien. Dans les essais cliniques, la fréquence des hématomes sous-duraux allait de 0 à 2,4 %.

Ce risque de saignement doit être évalué avec soin chez tous les patients. La prudence s'impose en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire ou de warfarine, surtout chez les patients atteints de thrombopénie. Il convient de mesurer la numération plaquettaire et le temps de prothrombine à intervalles réguliers lorsque l'imatinib est administré en concomitance avec des anticoagulants, des prostacyclines ou d'autres agents augmentant le risque de saignement. La présence d'un hématome sous-dural devrait être recherchée chez les patients victimes d'un traumatisme crânien ou aux prises avec des symptômes neurologiques inexplicables. En raison de l'interaction éventuelle entre le mésylate d'imatinib et la warfarine et de l'exposition éventuelle accrue à cette dernière, on doit surveiller de près les patients qui doivent prendre de la warfarine à titre d'anticoagulant, surtout lorsque la dose de mésylate d'imatinib nécessite des ajustements (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Manifestations de toxicité dues au traitement de longue durée

Il est important de prendre en considération les éventuelles manifestations de toxicité chez l'animal, plus particulièrement *les manifestations de toxicité hépatique, rénale et cardiaque, et d'immunosuppression*. Des signes de toxicité hépatique ont été observés chez le rat, le chien et le macaque de Buffon lors d'études portant sur l'administration de doses répétées. Les toxicités les plus graves, notées chez le chien, comprenaient l'élévation du taux des enzymes hépatiques, la nécrose hépatocytaire, la nécrose et l'hyperplasie des conduits biliaires.

Syndrome de lyse tumorale (SLT)

On a signalé des cas de syndrome de lyse tumorale parfois fatals chez les patients ayant reçu le mésylate d'imatinib (voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)). Les patients sous chimiothérapie ou radiothérapie concomitante, qui présentent des tumeurs dont la vitesse de prolifération est élevée (p. ex. LMC en crise blastique), une tumeur solide de grande taille (tumeur volumineuse), une altération de la fonction rénale ou une élévation du taux sanguin de lactate déshydrogénase (LDH) sont exposés à un risque accru de syndrome de lyse tumorale. Des mesures préventives, y compris la correction d'une déshydratation significative sur le plan clinique et le traitement de taux élevés d'acide urique, devraient être envisagées chez les patients exposés à un risque accru de syndrome de lyse tumorale (voir [4.1 Considérations posologiques](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et essais de laboratoire](#)).

Cancérogénicité et mutagenèse

Dans le cadre d'une étude préclinique de 2 ans sur le pouvoir cancérogène menée chez le rat, on a constaté la survenue d'adénomes et de carcinomes rénaux, de papillomes de la vessie et de l'urètre, de papillomes et de carcinomes des glandes préputiale et clitoridienne,

d'adénocarcinomes de l'intestin grêle, d'adénomes des glandes parathyroïdes, de tumeurs bénignes ou malignes des glandes médullosurrénales et de papillomes ou de carcinomes de la portion non glandulaire de l'estomac (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité](#)).

Les modifications histologiques non néoplasiques à long terme relevées par l'étude préclinique de carcinogénicité chez le rat comprenaient la cardiomyopathie.

On ne connaît pas la signification pour l'humain de ces observations faites dans le cadre d'une étude sur le pouvoir cancérogène chez le rat. L'analyse des données d'innocuité des essais cliniques, ou provenant de signalements spontanés d'événements indésirables, n'a pas montré d'augmentation globale de l'incidence des affections malignes chez les patients traités par le mésylate d'imatinib, comparativement à la population générale.

Il convient cependant de noter que les événements indésirables sont significativement sous-déclarés chez les patients atteints d'un cancer et qu'une grande proportion de patients traités par le mésylate d'imatinib ont fait l'objet d'un suivi limité. L'analyse finale du potentiel d'accroissement de la fréquence des affections malignes secondaires chez les patients traités par le mésylate d'imatinib n'a donc pu être réalisée.

Cardiovasculaire

On a signalé des cas d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) sévère et de diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) chez des patients traités par le mésylate d'imatinib. Bien que plusieurs de ces patients présentaient des troubles préexistants, notamment de l'hypertension, du diabète et une coronaropathie antérieure, ils ont reçu ultérieurement un diagnostic d'ICC. Il convient de surveiller de près les patients atteints d'une cardiopathie ou présentant des facteurs de risque d'insuffisance cardiaque; par ailleurs, il faut évaluer et traiter les personnes présentant des symptômes ou des signes évocateurs d'ICC. Chez les patients ayant des antécédents de cardiopathie et chez les personnes âgées, on recommande d'évaluer la FEVG avant d'instaurer un traitement par APO-IMATINIB

On a signalé chez des patients présentant un syndrome hyperéosinophilique (HES) avec une infiltration dissimulée ou connue de cellules HES dans le myocarde, des cas isolés de choc cardiogénique et d'altération de la fonction ventriculaire gauche qui sont soupçonnés d'être associés à la dégranulation des cellules HES au moment de l'instauration d'un traitement par le mésylate d'imatinib. Cette situation s'est montrée réversible après l'administration d'une corticothérapie systémique, des mesures d'assistance circulatoire et l'interruption temporaire du traitement par le mésylate d'imatinib. Les syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/SMP) et la mastocytose systémique (MS) pourraient être associés à une augmentation du taux d'éosinophiles. La réalisation d'un échocardiogramme et le dosage sérique de la troponine devront donc être envisagés chez les patients atteints de SHE/LCE, de SMD/SMP, de MSA ou de MSAHCNM en association avec des taux élevés d'éosinophiles. Tous ces patients devront en outre commencer à prendre de 1 à 2 mg/kg de prednisone ou d'un corticostéroïde équivalent par voie orale au moins 2 jours avant l'instauration du traitement par APO-IMATINIB et en

cesser l'emploi au bout de 1 à 2 semaines.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Des accidents de la route ont été rapportés chez des patients traités par le mésylate d'imatinib. La prudence est recommandée lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines (voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#) et [9.3 Interactions médicament-comportement](#)).

Endocrinologie et métabolisme

Des cas cliniques d'hypothyroïdie ont été signalés chez des patients ayant subi une thyroïdectomie et prenant de la lévothyroxine pendant un traitement par le mésylate d'imatinib. Il faut surveiller étroitement le taux de thyroïdostimuline (TSH) chez ces patients.

Gastro-intestinal

L'emploi du mésylate d'imatinib entraîne parfois l'irritation des voies digestives. Il faut prendre APO-IMATINIB avec des aliments et un grand verre d'eau afin de réduire l'irritation au minimum. Des cas de perforation gastro-intestinale, parfois fatale, ont été signalés, en de rares occasions

(voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#) pour obtenir plus de renseignements sur l'hémorragie gastro-intestinale).

Hématologie

Toxicité hématologique

L'emploi du mésylate d'imatinib est souvent lié à la neutropénie ou à la thrombopénie (voir [8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire](#)). Il faut effectuer un hémogramme toutes les semaines pendant le premier mois de traitement, toutes les 2 semaines pendant le deuxième mois, et périodiquement par la suite si l'état clinique le justifie (p. ex. tous les 2 ou 3 mois). La survenue de ces cytopénies dépend du stade d'évolution de la LMC et est plus fréquente pendant la phase d'accélération ou la crise blastique que pendant la phase chronique. Les effets toxiques observés le plus souvent chez les enfants atteints de LMC ont été des cytopénies de grade 3 ou 4, plus précisément des cas de neutropénie (31 %), de thrombopénie (16 %) et d'anémie (14 %). Ces manifestations surviennent généralement au cours des premiers mois de traitement (voir [4.2 Posologie recommandée et modification posologique, Effets indésirables du médicament de nature hématologique](#)).

L'emploi de l'imatinib sur une longue période a également entraîné l'augmentation de la fréquence des infections opportunistes. Ainsi, on a observé une aggravation des infections paludéennes habituellement supprimées chez des singes qui avaient reçu de l'imatinib pendant

39 semaines. Des cas de lymphopénie ont été relevés chez l'animal (comme chez l'humain, les cas de lymphopénies, tous grades confondus, ont été signalés chez 0,3 % des patients).

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique

On a dénombré des cas d'hépatite cytolytique ou cholestatique ainsi que d'insuffisance hépatique, dont certains ont connu une issue fatale. Un patient qui prenait régulièrement de l'acétaminophène comme antipyrétique en plus du mésylate d'imatinib est mort d'une insuffisance hépatique aiguë (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Hépatotoxicité

L'emploi d'APO-IMATINIB peut entraîner des manifestations, parfois sévères, de toxicité hépatique (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques](#)). Il faut donc surveiller la fonction hépatique (dosage des transaminases, de la bilirubine et des phosphatases alcalines) avant la mise en route du traitement, puis tous les mois par la suite ou aussi souvent que l'état clinique le justifie. Les anomalies biologiques doivent être corrigées en suspendant le traitement et/ou en réduisant la dose administrée d'APO-IMATINIB (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques](#) et [4.2 Posologie recommandée et modification posologique – Insuffisance hépatique](#)). Une surveillance étroite s'impose en cas d'insuffisance hépatique. Bien que les résultats de l'analyse pharmacocinétique aient montré une variabilité considérable d'un sujet à un autre, l'exposition moyenne à l'imatinib n'a pas varié de manière significative entre les patients atteints d'un dysfonctionnement hépatique léger ou modéré (d'après l'ASC normalisée en fonction de la dose) et les patients dont la fonction hépatique est normale. Les patients atteints d'un dysfonctionnement hépatique grave ont présenté une exposition accrue à l'imatinib et à son métabolite actif CGP74588. La surveillance de la fonction hépatique demeure cruciale, la toxicité et la tolérabilité à long terme n'ayant pas été établies (voir [10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance hépatique](#)).

Chez les patients atteints d'une tumeur stromale gastro-intestinale avec métastases au foie, l'exposition au mésylate d'imatinib peut être plus importante que chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique, en raison d'une altération de la fonction hépatique (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques](#)).

Une hépatotoxicité a été observée chez certains patients traités par le mésylate d'imatinib. Dans l'ensemble des essais cliniques, les cas de toxicité hépatique (y compris d'insuffisance hépatique), tous grades confondus, ont été signalés chez 11,6 % des patients atteints d'une LMC nouvellement diagnostiquée, chez 12 % des autres patients atteints de LMC, et chez 12,2 % des patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales malignes, inopérables et/ou métastatiques.

Immunitaire

Réactivation du virus de l'hépatite B

La réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) s'est produite chez des porteurs chroniques de ce virus après qu'ils aient reçu un inhibiteur de la tyrosine-kinase (ITK) bcr-abl, dont le mésylate d'imatinib. Certains de ces cas ont entraîné une insuffisance hépatique aiguë ou une hépatite fulminante ayant mené à une greffe du foie ou à la mort.

Avant d'amorcer un traitement par l'APO-IMATINIB, on doit faire subir un test aux patients pour écarter toute infection par le VHB. Les patients qui prennent déjà l'APO-IMATINIB doivent passer un test de dépistage initial pour savoir s'ils sont porteurs chroniques de ce virus. On doit consulter des experts en matière d'hépatopathies et de traitement de l'hépatite B avant d'instaurer un traitement chez des patients s'étant révélés porteurs du VHB (y compris ceux qui sont atteints d'une hépatite B active) et ceux qui obtiennent un test positif pour l'infection par le VHB en cours de traitement. Les porteurs du VHB qui nécessitent un traitement par l'APO-IMATINIB doivent faire l'objet d'une surveillance étroite des signes et symptômes d'une infection active par le VHB tout au long du traitement et durant plusieurs mois après l'arrêt de celui-ci.

Surveillance et essais de laboratoire :

Il convient de surveiller de près les patients atteints d'une cardiopathie ou présentant des facteurs de risque d'insuffisance cardiaque; par ailleurs, il faut évaluer et traiter les personnes présentant des symptômes ou des signes évocateurs d'ICC. Chez les patients ayant des antécédents de cardiopathie et les personnes âgées, on recommande d'évaluer la fraction d'éjection ventriculaire gauche avant d'entreprendre le traitement par APO-IMATINIB (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#)).

Il faut effectuer un hémogramme chez les patients traités par APO-IMATINIB toutes les semaines pendant le premier mois de traitement, toutes les 2 semaines pendant le deuxième mois, puis périodiquement par la suite si l'état clinique le justifie (p. ex. tous les 2 ou 3 mois) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique](#) et [4.2 Posologie recommandée et modification posologique, Effets indésirables au médicament de nature hématologique](#)).

Il faut donc surveiller la fonction hépatique (dosage des transaminases, de la bilirubine et des phosphatases alcalines) avant la mise en route du traitement, puis tous les mois par la suite ou aussi souvent que l'état clinique le justifie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#) et [4.2 Posologie recommandée et modification posologique, Insuffisance hépatique](#)).

Les patients doivent être pesés régulièrement et faire l'objet d'une surveillance périodique visant à déceler les signes et les symptômes d'une rétention liquidienne, laquelle peut se produire après des mois de traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#)).

Il importe d'assurer une surveillance étroite du taux de thyroïdostimuline (TSH) chez les patients ayant subi une thyroïdectomie et prenant de la lévothyroxine pendant un traitement par APO-IMATINIB (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinologie et métabolisme](#)).

Il faut surveiller l'apparition de signes et de symptômes concordant avec un syndrome de lyse tumorale (p. ex. hyperuricémie, hyperkaliémie, hypocalcémie, hyperphosphatémie, insuffisance rénale aiguë, taux élevé de LDH, fortes fièvres) avant et pendant le traitement initial par APO-IMATINIB (voir [7 WARNINGS AND PRECAUTIONS –Généralités](#) et [4.1 Considérations posologiques – Syndrome de lyse tumorale \(SLT\)](#)).

On recommande fortement que la croissance des enfants traités par APO-IMATINIB soit étroitement surveillée (voir [7.1.3 Enfants](#)).

Pendant le traitement par APO-IMATINIB, il faut régulièrement surveiller les taux d'électrolytes plasmatiques en cas d'hypophosphatémie, d'hyperkaliémie et d'hyponatrémie possible ainsi que la glycémie, le taux d'azote uréique sanguin et la créatininémie, chez tous les patients. Il faut également régulièrement surveiller la calcémie et l'albuminémie chez les enfants atteints de leucémie myéloïde chronique. Des cas d'hypophosphatémie de grade 3 ou 4 ont été observés chez 16,5 % des patients (15 % de grade 3 et 1,5 % de grade 4), dans le cadre de l'étude 03001 de phase I sur la détermination de la dose (n = 143), et de l'étude 0102 de phase II (n = 260) sur la leucémie myéloïde chronique en crise blastique.

Chez les patients atteints de LMC, il est essentiel de surveiller régulièrement la réponse au traitement, surtout lorsque celui-ci est modifié, afin de déceler les premiers signes de toute perte de réponse et de prendre les mesures qui s'imposent pour prévenir la progression de la maladie. Une perte de réponse peut survenir à n'importe quel moment, mais surtout lorsque le traitement par l'imatinib est modifié (voir [4.2 Posologie recommandée et modification posologique, Leucémie myéloïde chronique \(LMC\)](#)).

Les femmes aptes à procréer doivent obtenir un résultat négatif à un test de grossesse sérique ou urinaire (avec une sensibilité d'au moins 25 mUI/mL) dans la semaine précédant le début du traitement (voir [7.1.1 Femmes enceintes – Femmes aptes à procréer](#)).

Appareil locomoteur

Une ostéonécrose a été signalée, quoique peu fréquemment, chez des adultes et des enfants traités par le mésylate d'imatinib, y compris des cas graves ayant nécessité l'arrêt du traitement et/ou des interventions chirurgicales. L'atteinte de la tête fémorale était la plus fréquente; les autres sièges, moins souvent touchés, comprenaient le tibia, la diaphyse fémorale, la mâchoire, les doigts et le calcanéum (voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

Rénal

Chez le singe traité pendant 2 semaines, on a observé des signes de toxicité rénale, dont la minéralisation focale et la dilatation des tubules rénaux, et une néphrose tubulaire. Une élévation du taux d'azote uréique du sang et de créatinine a été observée chez plusieurs de ces animaux.

Le mésylate d'imatinib et ses métabolites ne sont pas excrétés par le rein en quantité significative. On sait par ailleurs que la clairance de la créatinine (ClCr) ralentit avec l'âge, mais que l'âge n'a pas d'effet considérable sur la pharmacocinétique de l'imatinib.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, l'exposition plasmatique au mésylate d'imatinib est supérieure (de 1,5 à 2 fois) à celle qui a été observée chez des patients présentant une fonction rénale normale, probablement en raison de l'augmentation du taux plasmatique d'alpha-glycoprotéine acide (AGP), une protéine qui se lie à l'APO-IMATINIB. Il existe un lien significatif entre la fréquence d'effets indésirables graves et la présence d'une atteinte rénale ($p = 0,0096$). Il faut ainsi faire preuve de prudence lorsqu'on administre APO-IMATINIB à des patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (voir [4.2 Posologie recommandée et modification posologique, Insuffisance rénale](#)). Les données sur les effets du mésylate d'imatinib chez les patients présentant une insuffisance rénale grave ou traités par dialyse étant insuffisantes, on ne peut émettre de recommandations quant au traitement de ces patients par APO-IMATINIB. Les patients ayant des antécédents d'insuffisance rénale doivent être surveillés étroitement; tout patient présentant des signes ou des symptômes évoquant une insuffisance rénale doit être évalué et traité en conséquence.

Le traitement à long terme par l'APO-IMATINIB peut être associé à un déclin de la fonction rénale. Lors d'études cliniques, le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) a diminué au fil du temps chez les patients traités par l'imatinib. Au cours de trois essais cliniques de phase III, chez des patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée (jamais traitée) qui venaient d'amorcer un traitement par l'imatinib, le DFGe est passé d'une valeur médiane initiale de 100,1 mL/min/1,73 m² (N = 1 279) à 93,5 mL/min/1,73 m² après 6 mois (N = 1 213), à 92,8 mL/min/1,73 m² après 1 an (N = 1 161) et à 85,5 mL/min/1,73 m² au bout de 5 ans (N = 585). Il convient donc d'évaluer la fonction rénale avant d'instaurer le traitement et périodiquement par la suite.

Santé reproductive : Risque pour les femmes et les hommes

Fertilité

On sait que le facteur de croissance des cellules souches et les gènes c-Kit jouent un rôle important dans le développement des cellules germinales. Aucune étude n'a été réalisée chez des hommes ayant reçu le mésylate d'imatinib dans le but d'évaluer ses effets sur la fertilité masculine et la spermatogenèse. Toutefois, des données cliniques indiquant une importante oligospermie après l'utilisation du mésylate d'imatinib ont été publiées, alors que d'autres indiquent le maintien de la fertilité masculine. Il existe également des données précliniques

témoignant d'une altération de la spermatogenèse ainsi que d'une diminution du poids des testicules de l'épididyme et du nombre de spermatozoïdes mobiles, sans toutefois entraîner une baisse de la fertilité (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)). Le médecin doit donc, selon le cas, informer ses patients et les conseiller.

Risque tératogène

Des effets tératogènes de même que d'importantes pertes après l'implantation des ovules fécondés ont été observés lors des études chez le rat (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)). Des rapports de pharmacovigilance font état d'avortements spontanés lors de traitements par le mésylate d'imatinib et d'anomalies congénitales de nouveau-nés chez les nourrissons nés de mère ayant pris le mésylate d'imatinib.

Respiratoire

Manifestations pulmonaires

De rares cas de fibrose pulmonaire et de pneumonie interstitielle ont été signalés chez des patients traités par le mésylate d'imatinib. Toutefois, aucun lien définitif n'a été établi entre la survenue de ces affections et le traitement par le mésylate d'imatinib.

Peau

Peau et muqueuses

Des cas d'érythème polymorphe, de nécrolyse épidermique toxique et du syndrome de Stevens-Johnson, quoique rares, ont été signalés chez des patients ayant reçu le mésylate d'imatinib. Des biopsies cutanées réalisées à la suite d'éruptions exfoliatives associées à l'emploi du mésylate d'imatinib ont, dans certains cas, révélé une infiltration cellulaire mixte caractéristique d'une réaction toxique au médicament. Les cas graves d'éruption cutanée exfoliative peuvent nécessiter l'interruption ou l'arrêt du traitement.

Certains patients traités par l'imatinib ont également présenté une éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes généraux (syndrome DRESS). Ce syndrome, qui peut menacer le pronostic vital, se manifeste par des symptômes tels que fièvre, éruption cutanée sévère, lymphadénopathie, anomalies hématologiques (éosinophilie ou lymphocytes atypiques) et atteinte des viscères. Le syndrome s'est résorbé une fois le traitement par le mésylate d'imatinib interrompu, mais est réapparu chaque fois que celui-ci a été repris. La survenue du syndrome DRESS nécessite l'interruption, voire l'arrêt définitif du traitement par APO-IMATINIB.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

APO-IMATINIB ne doit pas être administré à des femmes enceintes.

APO-IMATINIB peut faire du tort au fœtus s'il est administré à une femme enceinte. Aucune étude adéquate et rigoureusement contrôlée n'a porté sur l'emploi de l'imatinib chez les femmes enceintes.

Les patientes doivent aviser leur médecin si elles sont enceintes. Toute femme enceinte qui reçoit l'imatinib doit être avertie du risque auquel le traitement peut exposer le fœtus.

Il faut conseiller à la femme apte à procréer qui reçoit APO-IMATINIB d'employer une méthode contraceptive efficace (c.-à-d. associée à un taux de grossesse inférieur à 1 %) au cours de son traitement et pendant au moins 15 jours après la fin de celui-ci (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

La femme apte à procréer doit obtenir un résultat négatif à un test de grossesse (analyse de sang ou d'urine) ayant un seuil de sensibilité d'au moins 25 mUI/mL dans la semaine précédant le début du traitement par APO-IMATINIB.

7.1.2 Allaitement

L'imatinib et son métabolite actif peuvent tous deux être excrétés dans le lait maternel chez l'humain et l'animal. Des cas d'exposition à l'imatinib durant l'allaitement chez l'humain ont été recensés, y compris un cas montrant un rapport lait/plasma de 0,5 pour l'imatinib et de 0,9 pour le métabolite. Étant donné que les effets d'une exposition du nourrisson à l'imatinib peuvent être graves, la mère devrait s'abstenir d'allaiter au cours de son traitement par APO-IMATINIB et pendant au moins 15 jours après la fin de celui-ci.

7.1.3 Enfants

Enfants et adolescents (< 18 ans) : On ne dispose d'aucune donnée sur l'emploi du mésylate d'imatinib chez les enfants de moins de deux ans atteints de LMC. Les données sur l'utilisation du mésylate d'imatinib dans d'autres indications chez les enfants sont très limitées, voire inexistantes.

Des rapports de cas ont montré des retards de croissance chez des enfants et des préadolescents qui recevaient le mésylate d'imatinib. Il n'y a pas eu d'études menées à cet égard et les effets à long terme du traitement prolongé par le mésylate d'imatinib sur la croissance des enfants demeurent inconnus. Lors d'une étude de toxicologie juvénile, des effets sur la croissance et un retard de la maturation sexuelle ont été observés chez des rats (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité juvénile](#)). Par conséquent, on recommande fortement que la croissance des enfants traités par APO-IMATINIB soit étroitement surveillée.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Environ 20 % des participants aux études de phase II sur la LMC avaient plus de 65 ans. L'efficacité du mésylate d'imatinib était comparable chez les participants de tous les âges.

Au cours de l'étude sur le traitement adjuvant des tumeurs stromales gastro-intestinales, 221 patients (31 %) étaient âgés de plus de 65 ans. Aucune différence entre les patients âgés de plus de 65 ans et les patients plus jeunes n'a été décelée quant à l'innocuité. L'efficacité du mésylate d'imatinib était comparable dans les deux groupes d'âge.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'emploi du mésylate d'imatinib a été généralement bien toléré dans toutes les études portant sur la LMC et les tumeurs stromales gastro-intestinales.

Les complications associées aux cancers avancés, de même que l'administration concomitante de médicaments, rendent difficile l'établissement d'un lien causal entre les effets indésirables et l'emploi du mésylate d'imatinib dans les études ne comprenant qu'un seul groupe. La majorité des patients traités par le mésylate d'imatinib ont éprouvé des effets indésirables à un moment donné.

La littérature médicale récente a révélé des cas de douleurs musculo-squelettiques survenant à l'arrêt du traitement à long terme par l'imatinib, dont la fréquence était élevée (18 à 46 %) parmi les patients atteints de LMC. Ces manifestations peuvent persister durant des mois et sont appelées symptômes de sevrage de l'imatinib.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Il se peut que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne correspondent pas aux taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables tirés d'essais cliniques peuvent s'avérer utiles pour la détermination et l'approximation des taux d'effets indésirables du médicament en situation réelle.

Leucémie myéloïde chronique

En général, les patients atteints de LMC, y compris les enfants, ont bien toléré la prise quotidienne de mésylate d'imatinib par voie orale de façon répétée. Des effets indésirables sont survenus chez la plupart des patients à un moment donné, mais ils ont généralement été légers ou modérés. Lors des essais cliniques menés chez l'adulte, l'abandon du traitement en raison d'événements indésirables liés au médicament est survenu chez 2,4 % des nouveaux cas

de LMC, chez 5 % des cas en phase chronique, chez 8 % des cas en phase d'accélération et chez 9 % des cas en crise blastique.

Les événements indésirables liés au traitement le plus souvent signalés ont été les suivants : rétention liquidienne (œdème superficiel et autres formes de rétention liquidienne), nausées, vomissements, diarrhée, crampes musculaires, fatigue et éruptions cutanées (voir Tableaux 1 [nouveaux cas de LMC] et 2 [autres formes de LMC]). Pendant tous les essais, l'œdème superficiel était fréquent; il s'agissait principalement d'œdème périorbitaire ou des membres inférieurs. Cependant, ces cas d'œdème étaient rarement graves et pouvaient être traités par l'administration de diurétiques et d'autres mesures de soutien ou par une réduction de la dose de mésylate d'imatinib en comprimés (voir [4.2 Posologie recommandée et modification posologique, Leucémie myéloïde chronique \(LMC\)](#))

D'autres événements indésirables (épanchement pleural, ascite, œdème pulmonaire et gain pondéral rapide avec ou sans œdème superficiel) peuvent être regroupés collectivement dans la catégorie « autres formes de rétention liquidienne ». Ces événements ont généralement répondu à l'interruption du traitement par le mésylate d'imatinib, avec ou sans traitement diurétique et/ou d'autres mesures de soutien appropriées. Quelques-uns de ces événements peuvent toutefois être graves ou menacer le pronostic vital et plusieurs patients atteints de LMC en crise blastique sont ainsi décédés des suites d'un état clinique complexe associant l'épanchement pleural, l'insuffisance cardiaque congestive et l'insuffisance rénale. Les effets indésirables observés chez 10 % ou plus des participants au cours des essais cliniques sont énumérés dans les tableaux qui suivent, que ces effets aient été ou non liés au traitement.

Tableau 3 : Effets indésirables observés, indépendamment de leur lien avec le médicament à l'étude, chez au moins 10 % des patients atteints de LMC récemment diagnostiquée⁽¹⁾

Effet indésirable (terme retenu)	Tous grades confondus		Grade 3 ou 4 (en fonction des CTC)	
	Mésylate d'imatinib n = 551 (%)	IFN + Ara-C n = 533 (%)	Mésylate d'imatinib n = 551 (%)	IFN + Ara-C n = 533 (%)
Tout effet indésirable	99,1	99,6	57,2	77,3
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	49,5	61,5	1,3	5,1
Diarrhée	45,4	43,3	3,3	3,2
Douleur abdominale	36,5	25,9	4,2	3,9
Vomissements	22,5	27,8	2,0	3,4
Dyspepsie	18,9	8,3	0	0,8
Constipation	11,4	14,4	0,7	0,2
Sécheresse de la bouche	2,9	10,9	0	0,2
Troubles généraux et				

Effet indésirable (terme retenu)	Tous grades confondus		Grade 3 ou 4 (en fonction des CTC)	
	Mésylate d'imatinib n = 551 (%)	IFN + Ara-C n = 533 (%)	Mésylate d'imatinib n = 551 (%)	IFN + Ara-C n = 533 (%)
réactions au point d'administration				
Rétention aqueuse	61,7	11,1	2,5	0,9
– Œdème superficiel	59,9	9,6	1,5	0,4
– Autres formes de rétention liquidienne	6,9	1,9	1,3	0,6
Fatigue	38,8	67,0	1,8	25,1
Pyrexie	17,8	42,6	0,9	3,0
Frissons	9,3	34,0	0,2	0,8
Asthénie	8,0	16,9	0,2	3,8
Symptômes pseudogrippaux	7,3	15,9	0	0,9
Inflammation de la muqueuse	1,1	10,3	0	3,2
Troubles hépatobiliaires				
Toxicité hépatique (dont l'insuffisance hépatique)	11,6	17,3	4,0	5,1
Infections et infestations				
Rhinopharyngite	30,5	8,8	0	0,4
Infection des voies respiratoires supérieures	21,2	8,4	0,2	0,4
Grippe	13,8	6,2	0,2	0,2
Sinusite	11,4	6,0	0,2	0,2
Paramètres biologiques				
Gain de poids	15,6	2,6	2,0	0,4
Perte de poids	5,1	17,3	0,4	1,3
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Anorexie	7,1	31,7	0	2,4
Troubles de l'appareil locomoteur et tissu conjonctif				
Crampes musculaires	49,2	11,8	2,2	0,2
Douleurs musculo- squelettiques	47,0	44,8	5,4	8,6
Douleur articulaire	31,4	38,1	2,5	7,7
Myalgie	24,1	38,8	1,5	8,3

Effet indésirable (terme retenu)	Tous grades confondus		Grade 3 ou 4 (en fonction des CTC)	
	Mésylate d'imatinib n = 551 (%)	IFN + Ara-C n = 533 (%)	Mésylate d'imatinib n = 551 (%)	IFN + Ara-C n = 533 (%)
Douleurs osseuses	11,3	15,6	1,6	3,4
Troubles du système nerveux				
Céphalée	37,0	43,3	0,5	3,8
Étourdissements	19,4	24,4	0,9	3,8
Troubles mentaux				
Dépression	14,9	35,8	0,5	13,1
Insomnie	14,7	18,6	0	2,3
Anxiété	9,6	11,8	0,5	2,6
Troubles respiratoires				
Toux	20,0	23,1	0,2	0,6
Douleur pharyngolaryngée	18,1	11,4	0,2	0
Dyspnée	9,3	14,4	1,8	1,7
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Éruptions cutanées et termes semblables	40,1	26,1	2,9	2,4
Sueurs nocturnes	9,8	15,8	0,2	0,4
Prurit	9,8	11,8	0,2	0,2
Augmentation de la transpiration	5,8	14,8	0,2	0,4
Alopécie	4,9	22,3	0	0,6
Troubles vasculaires				
Hémorragie	28,9	21,2	1,8	1,7
Hémorragies digestives	1,6	1,1	0,5	0,2
Hémorragies du SNC	0,2	0,4	0	0,4

⁽¹⁾ Tous les effets indésirables survenus chez 10 % ou plus des patients sont énumérés peu importe leur lien avec le traitement.

Tableau 4 : Effets indésirables observés, indépendamment de leur lien avec le médicament à l'étude, chez au moins 10 % des participants aux autres essais cliniques sur la LMC⁽¹⁾

Appareil/système	Crise myéloblastique N = 260 (%)		Phase d'accélération N = 235 (%)		Phase chronique, échec du traitement par l'IFN N = 532 (%)	
	Tous grades confondus	Grade 3 ou 4	Tous grades confondus	Grade 3 ou 4	Tous grades confondus	Grade 3 ou 4
Troubles gastro-intestinaux						
Nausées	71	5	73	5	63	3
Vomissements	54	4	58	3	36	2
Diarrhée	43	4	57	5	48	3
Douleurs abdominales [‡]	30	6	33	4	32	1
Constipation	16	2	16	0,9	9	0,4
Dyspepsie	12	0	22	0	27	0
Troubles généraux et réactions au point d'administration						
Rétention liquidienne [‡]	72	11	76	6	69	4
– Œdème superficiel [‡]	66	6	74	3	67	2
– Autres formes de rétention liquidienne ^{2‡}	22	6	15	4	7	2
Pyrexie	41	7	41	8	21	2
Fatigue	30	4	46	4	48	1
Asthénie	18	5	21	5	15	0,2
Frissons	10	0	12	0,4	10	0
Douleur thoracique	7	2	10	0,4	11	0,8
Troubles hépatobiliaires						
Toxicité hépatique (dont l'insuffisance hépatique)	10	5	12	6	6	3
Infections et infestations						
Rhinopharyngite	10	0	17	0	22	0,2
Pneumonie non précisée	13	7	10	7	4	1
Infection des voies respiratoires supérieures non précisée	3	0	12	0,4	19	0
Sinusite non précisée	4	0,4	11	0,4	9	0,4

Appareil/système	Crise myéloblastique N = 260 (%)		Phase d'accélération N = 235 (%)		Phase chronique, échec du traitement par l'IFN N = 532 (%)	
	Tous grades confondus	Grade 3 ou 4	Tous grades confondus	Grade 3 ou 4	Tous grades confondus	Grade 3 ou 4
Grippe	0,8	0,4	6	0	11	0,2
Paramètres biologiques						
Gain pondéral	5	1	17	5	32	7
Troubles métaboliques et nutritionnels						
Anorexie	14	2	17	2	7	0
Hypokaliémie	13	4	9	2	6	0,8
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif						
Douleurs musculo-squelettiques [‡]	42	9	49	9	38	2
Crampes musculaires [‡]	28	1	47	0,4	62	2
Arthralgie [‡]	25	5	34	6	40	1
Myalgie	9	0	24	2	27	0,2
Troubles du système nerveux						
Céphalée	27	5	32	2	36	0,6
Étourdissements	12	0,4	13	0	16	0,2
Troubles mentaux						
Insomnie	10	0	14	0	14	0,2
Anxiété	8	0,8	12	0	8	0,4
Troubles respiratoires						
Dyspnée non précisée	15	4	21	7	12	0,9
Toux	14	0,8	27	0,9	20	0
Pharyngite	10	0	12	0	15	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés						
Éruptions cutanées et termes semblables [‡]	36	5	47	5	47	3
Sueurs nocturnes	13	0,8	17	1	14	0,2
Prurit	8	1	14	0,9	14	0,8
Troubles vasculaires						
Hémorragies [‡]	53	19	49	11	30	2

Appareil/système	Crise myéloblastique N = 260 (%)		Phase d'accélération N = 235 (%)		Phase chronique, échec du traitement par l'IFN N = 532 (%)	
	Tous grades confondus	Grade 3 ou 4	Tous grades confondus	Grade 3 ou 4	Tous grades confondus	Grade 3 ou 4
- Hémorragies du SNC [‡]	9	7	3	3	2	1
- Hémorragies digestives [‡]	8	4	6	5	2	0,4

[‡] Effets regroupés

- (1) Tous les effets indésirables survenus chez au moins 10 % des patients sont énumérés peu importe leur lien avec le traitement.
- (2) Les autres formes de rétention liquidienne comprennent l'épanchement pleural, l'ascite, l'œdème pulmonaire, l'épanchement péricardique, l'anasarque, l'aggravation d'un œdème existant et la rétention liquidienne non précisée.

Leucémie lymphoblastique aiguë

Les effets indésirables observés dans la LLA Ph+ ont été semblables à ceux observés dans la LMC. Les effets indésirables non hématologiques liés au médicament le plus souvent signalés ont été la rétention liquidienne (œdème superficiel et autres formes de rétention liquidienne), les nausées, les vomissements, la diarrhée, les crampes musculaires, la fatigue et les éruptions cutanées. Pendant tous les essais, l'œdème superficiel était fréquent; il s'agissait principalement d'œdème périorbitaire ou des membres inférieurs. Cependant, ces cas d'œdème étaient rarement graves et pouvaient être traités par l'administration de diurétiques et d'autres mesures de soutien ou par une réduction de la dose de mésylate d'imatinib (voir [4.2 Posologie recommandée et modification posologique, Leucémie lymphoblastique aiguë Ph+ \(LLA Ph+\)](#)).

Troubles myélodysplasiques/myéloprolifératifs

Le Tableau 5 dresse la liste des effets indésirables, peu importe leur lien avec le médicament à l'étude, survenus chez au moins 10 % des patients atteints de SDM/SMP traités par le mésylate d'imatinib dans le cadre de l'étude B2225.

Tableau 5 : Effets indésirables, tous grades confondus, signalés chez plus de 1 patient et chez au moins 10 % de l'ensemble des patients atteints de SDM/SMP ayant pris part à l'étude B2225, indépendamment de leur lien avec le médicament à l'étude

Terme privilégié	N = 7 n (%)
Nausées	4 (57,1)

Terme privilégié	N = 7 n (%)
Diarrhée	3 (42,9)
Anémie	2 (28,6)
Fatigue	2 (28,6)
Crampes musculaires	3 (42,9)
Arthralgie	2 (28,6)
Œdème périorbitaire	2 (28,6)

Sous-types agressifs de mastocytose systémique (MSA ou MSAHCNM)

Tous les patients atteints de MSA ont ressenti au moins 1 effet indésirable à un moment ou à un autre. Les effets indésirables le plus fréquemment signalés ont été les suivants : diarrhée, nausées, ascite, crampes musculaires, dyspnée, fatigue, œdème périphérique, anémie, prurit, éruptions cutanées et infections des voies respiratoires inférieures. Aucun des cinq patients atteints de MSA de l'étude B2225 n'a arrêté le traitement par le mésylate d'imatinib en raison d'événements indésirables ou d'anomalies des résultats des épreuves de laboratoire liés au médicament.

Syndrome hyperéosinophilique et leucémie chronique à éosinophiles

Chez la faible proportion des patients atteints de SHE/LCE, le profil général d'innocuité du mésylate d'imatinib ne semblait pas différent de celui qui avait été observé au sein de populations plus larges atteintes d'affections malignes hématologiques telles que la LMC. Cependant, chez des patients présentant un syndrome hyperéosinophilique (HES) associé à une atteinte cardiaque, des cas isolés de choc cardiogénique et d'altération de la fonction ventriculaire gauche ont été rapportés lors de l'instauration d'un traitement par le mésylate d'imatinib. Cette situation s'est montrée réversible après l'administration d'une corticothérapie systémique, des mesures d'assistance circulatoire et l'interruption temporaire du mésylate d'imatinib (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#)). Tous les patients ont présenté au moins un événement indésirable, généralement de nature digestive, cutanée ou musculo-squelettique. Les anomalies hématologiques ont aussi été fréquentes, comme en faisaient foi les cas de leucopénie, de neutropénie, de lymphopénie et d'anémie de grade 3 (en fonction des CTC [*Common Toxicity Criteria*]).

Dermatofibrosarcome protuberans

Le Tableau 6 fait état des effets indésirables, peu importe leur lien avec le médicament à l'étude, survenus chez au moins 10 % des 12 patients atteints de DFSP traités par le mésylate d'imatinib dans le cadre de l'étude B2225.

Tableau 6 : Effets indésirables, tous grades confondus, signalés chez ≥ 10 % de l'ensemble des patients atteints de DFSP ayant pris part à l'étude B2225, indépendamment de leur lien avec le médicament à l'étude

Terme privilégié	N = 12 n (%)
Nausées	5 (41,7)
Diarrhée	3 (25,0)
Vomissements	3 (25,0)
Œdème périorbitaire	4 (33,3)
Œdème facial	2 (16,7)
Éruption cutanée	3 (25,0)
Fatigue	5 (41,7)
Œdème périphérique	4 (33,3)
Pyrexie	2 (16,7)
Œdème oculaire	4 (33,3)
Larmoiement accru	3 (25,0)
Dyspnée d'effort	2 (16,7)
Anémie	3 (25,0)
Rhinite	2 (16,7)
Anorexie	2 (16,7)

Tumeurs stromales gastro-intestinales

Tumeurs stromales gastro-intestinales malignes, inopérables et/ou métastatiques

L'emploi du mésylate d'imatinib a été généralement bien toléré chez les patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales malignes, inopérables et/ou métastatiques. La majorité des réactions étaient d'intensité légère ou modérée. Dans les 2 groupes de traitement, 7 patients (4,7 %) ont cessé de prendre le médicament à cause de l'apparition d'effets indésirables. Les effets indésirables le plus souvent signalés ont été : œdème, nausées, diarrhée, douleurs abdominales, crampes musculaires, fatigue et éruptions cutanées.

Les effets indésirables observés chez 10 % ou plus des patients traités par le mésylate d'imatinib sont énumérés dans le Tableau 7 ci-après, que ces effets aient été ou non liés au médicament à l'étude. On n'a pas observé de différence notable dans la fréquence ou l'intensité des effets indésirables entre les groupes de traitement recevant la dose de 400 mg ou de 600 mg.

Tableau 7 : Effets indésirables observés, indépendamment de leur lien avec le médicament à l'étude, chez au moins 10 % des participants à l'essai clinique (B2222) sur les tumeurs stromales gastro-intestinales, malignes, inopérables et/ou métastatiques⁽¹⁾

	Toutes les doses	
	(n = 147)	
	600 mg n = 73 400 mg n = 74	
	Tous grades confondus (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Terme privilégié		
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Anémie	19,7	5,4
Troubles de l'œil		
Larmolement accru	17,0	0
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	68,7	4,8
Diarrhée	64,6	4,8
Douleur abdominale	57,1	8,8
Vomissements	36,7	4,1
Flatulences	32,0	0
Dyspepsie	15,0	0
Constipation	10,2	0,7
Troubles généraux et réactions au point d'administration		
N'importe quelle rétention liquidienne	80,3	9,5
Œdème superficiel	78,9	5,4
Autres formes de rétention liquidienne ⁽²⁾	13,6	5,4
Fatigue	50,3	1,4
Pyrexie	20,4	1,4
Autre hémorragie	24,5	2,7
Troubles hépatobiliaires		
Toxicité hépatique	12,2	6,8
Infections et infestations		
Rhinopharyngite	23,8	0
Infection des voies respiratoires supérieures	15,6	0
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif		
Crampes musculaires	52,4	0
Douleurs musculo-squelettiques	33,3	3,4
Dorsalgie	24,5	0
Douleurs articulaires	12,9	0,7

	Toutes les doses	
	(n = 147)	
	600 mg n = 73 400 mg n = 74	
	Tous grades confondus (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Troubles du système nerveux		
Céphalée	36,1	0
Étourdissements	11,6	0
Éléments anormaux		
Selles molles	10,9	0
Troubles mentaux		
Insomnie	18,4	0,7
Anxiété	8,8	0
Troubles respiratoires		
Douleur pharyngolaryngée	9,5	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Éruptions cutanées et termes semblables	45,6	3,4
Procédures chirurgicales et médicales		
Intervention chirurgicale	10,2	4,8
Troubles vasculaires		
N'importe quelle hémorragie	29,9	8,2
Hémorragie/perforation des voies digestives hautes	4,1	3,4
Hémorragie intratumorale	2,7	2,7

⁽¹⁾ Tous les effets indésirables survenus chez 10 % ou plus des patients sont énumérés peu importe leur lien avec le traitement.

⁽²⁾ Les autres formes de rétention liquidienne comprennent l'épanchement pleural et l'ascite.

Traitement adjuvant des tumeurs stromales gastro-intestinales

La majorité des patients traités par le mésylate d'imatinib ont éprouvé des effets indésirables à un moment donné. Les effets indésirables les plus souvent relevés étaient comparables à ceux observés lors d'autres études cliniques menées chez d'autres groupes de patients, notamment : diarrhée, fatigue, nausées, œdème, baisse du taux d'hémoglobine, éruption cutanée, vomissements et douleur abdominale. Aucun effet indésirable n'ayant jamais été signalé chez d'autres groupes de patients, y compris ceux qui sont atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales malignes, inopérables et/ou métastatiques, ne s'est manifesté lors du traitement adjuvant. On a dû mettre fin au traitement en raison d'effets indésirables chez 57 patients (17 %) traités par le mésylate d'imatinib et 11 patients (3 %) sous placebo. L'œdème, des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, distension abdominale et diarrhée), la fatigue, un faible taux d'hémoglobine et une éruption cutanée comptaient parmi les effets indésirables les plus souvent signalés au moment de l'arrêt du traitement.

Les effets indésirables observés chez 5 % ou plus des patients traités par le mésylate d'imatinib sont énumérés dans le Tableau 8 ci-après, que la causalité ait été ou non établie au médicament à l'étude.

Tableau 8 : Effets indésirables signalés, indépendamment de leur lien avec le médicament à l'étude, chez au moins 5 % des patients traités par le mésylate d'imatinib au cours de l'essai sur le traitement adjuvant des tumeurs stromales gastro-intestinales

	Tous grades confondus		Grade 3 et plus (en fonction des CTC)	
	mésylate d'imatinib (n = 337)	Placebo (n = 345)	mésylate d'imatinib (n = 337)	Placebo (n = 345)
Terme privilégié	%	%	%	%
Affections hématologiques et du système lymphatique				
leucopénie	5,0	2,6	0,3	0
Troubles de l'œil				
Larmoiement accru	9,8	3,8	0	0
Vision trouble	5,0	2,3	0	0
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée	59,3	29,3	3,0	1,4
Nausées	53,1	27,8	2,4	1,2
Vomissements	25,5	13,9	2,4	0,6
Douleurs abdominales	21,1	22,3	3,0	1,4
Dyspepsie	17,2	13,0	0,9	0
Constipation	12,8	17,7	0	0,3
Distension abdominale	7,4	6,4	0,3	0,3
Flatulences	8,9	9,6	0	0
Douleurs abdominales hautes	6,2	6,4	0,3	0
Stomatite	5,0	1,7	0,6	0
Troubles généraux et réactions au point d'administration				
Fatigue	57,0	40,9	2,1	1,2
Œdème périphérique	26,7	14,8	0,3	0
Œdème facial	6,8	1,2	0,3	0
Troubles hépatobiliaires				
Hausse du taux d'ALT	16,6	13,0	2,7	0
Hausse du taux d'AST	12,2	7,5	2,1	0
Paramètres biologiques				
Baisse du taux	46,9	27,0	0,6	0

	Tous grades confondus		Grade 3 et plus (en fonction des CTC)	
	mésylate d'imatinib (n = 337)	Placebo (n = 345)	mésylate d'imatinib (n = 337)	Placebo (n = 345)
d'hémoglobine				
Gain pondéral	16,9	11,6	0,3	0
Diminution du nombre de neutrophiles	16,0	6,1	3,3	0,9
Baisse du nombre de leucocytes	14,5	4,3	0,6	0,3
Hausse de la créatininémie	11,6	5,8	0	0,3
Perte pondérale	10,1	5,2	0	0
Augmentation de la concentration sanguine de phosphatase alcaline	6,5	7,5	0	0
Diminution du nombre de plaquettes	5,0	3,5	0	0
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Anorexie	16,9	8,7	0,3	0
Hyperglycémie	9,8	11,3	0,6	1,7
Hypokaliémie	7,1	2,0	0,9	0,6
Hypocalcémie	5,6	1,7	0,3	0
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif				
Spasmes musculaires	16,3	3,3	0	0
Myalgie	12,2	11,6	0	0,3
Arthralgie	15,1	14,5	0	0,3
Dorsalgie	7,4	8,1	0,6	0
Extrémités douloureuses	7,4	7,2	0,3	0
Troubles du système nerveux				
Céphalée	19,3	20,3	0,6	0
Étourdissements	12,5	10,7	0	0,3
Insomnie	9,8	7,2	0,9	0
Dépression	6,8	6,4	0,9	0,6
Dysgueusie	6,5	2,9	0	0
Neuropathie périphérique	5,9	6,4	0	0
Troubles respiratoires				
Toux	11,0	11,3	0	0
Infections des voies respiratoires supérieures	5,0	3,5	0	0

	Tous grades confondus		Grade 3 et plus (en fonction des CTC)	
	mésylate d'imatinib (n = 337)	Placebo (n = 345)	mésylate d'imatinib (n = 337)	Placebo (n = 345)
Infection				
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Œdème périorbitaire	47,2	14,5	1,2	0
Éruption cutanée (exfoliative)	26,1	12,8	2,7	0
Prurit	11,0	7,8	0,9	0
Alopécie	9,5	6,7	0	0
Éruption cutanée	8,9	5,2	0,9	0
Peau sèche	6,5	5,2	0	0
⁽¹⁾ Tous les effets indésirables survenus chez au moins 5 % des patients sont énumérés, peu importe leur lien avec le traitement. Un patient chez qui un effet indésirable se manifestait à plusieurs reprises n'est compté qu'une fois dans la catégorie d'effet indésirable.				

Effets indésirables du médicament signalés lors des études cliniques portant sur la LMC et les tumeurs stromales gastro-intestinales malignes, inopérables et/ou métastatiques

Les effets indésirables suivants sont classés selon la fréquence à laquelle ils se sont manifestés, dans un ordre décroissant, d'après la convention suivante : *très fréquents* ($\geq 1/10$), *fréquents* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *peu fréquents* ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), *rares* ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) et *très rares* ($< 1/10\ 000$), *incluant les cas isolés*. Les effets indésirables présentés ci-dessous ont été établis d'après les études d'homologation portant sur la LMC et les tumeurs stromales gastro-intestinales. Les fréquences sont établies d'après le nombre de cas signalés qui, de l'avis de l'investigateur, étaient liés au traitement.

Cardiovasculaire

Fréquents : bouffées vasomotrices¹

Peu fréquents : palpitations, insuffisance cardiaque congestive (selon le nombre d'années-patients, les épisodes cardiaques incluant l'insuffisance cardiaque congestive ont été plus fréquemment observés chez les patients atteints d'une transformation de la LMC que chez ceux atteints de LMC en phase chronique), œdème pulmonaire, tachycardie, hypertension¹, hématome¹, hypotension¹, froidure périphérique¹, phénomène de Raynaud¹

Rares : arythmie, fibrillation auriculaire, arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, angine de poitrine, épanchement péricardique

Épreuves de laboratoire (voir [Tableaux 9](#), [10](#) et [12](#))

Peu fréquents : élévation du taux sanguin de CPK, élévation du taux sanguin de LDH

Rares : élévation du taux sanguin d'amylase

Troubles dermatologiques

Fréquents : prurit, œdème du visage, sécheresse cutanée, érythème, alopecie, réaction de photosensibilité

Peu fréquents : rash pustuleux, hyperhidrose, urticaire, prédisposition accrue aux ecchymoses, dermatite exfoliative, onychoclasie, folliculite, pétéchie, psoriasis, éruption bulleuse, troubles unguéaux, changements de la pigmentation cutanée, purpura, syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire

Rares : décoloration des ongles, éruption vésiculaire, érythème polymorphe, vasculite leucoclasique, syndrome de Stevens-Johnson, exanthème pustuleux aigu généralisé (EPAG), dermatose neutrophile aiguë fébrile (syndrome de Sweet)

Troubles digestifs

Fréquents : flatulence, distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, sécheresse de la bouche, gastrite

Peu fréquents : stomatite, ulcération buccale, éructation, méléna, œsophagite, ascites, ulcère gastrique, hématurie, chéilite, dysphagie, pancréatite

Rares : colite, iléus, maladie inflammatoire de l'intestin

Troubles généraux et réactions au point d'administration

Fréquents : faiblesse, anasarque, frissons

Peu fréquents : douleur thoracique, malaise

Troubles hématologiques (voir [Tableaux 10](#), [11](#) et [13](#))

Fréquents : pancytopénie, neutropénie fébrile

Peu fréquents : thrombocythémie, lymphopénie, éosinophilie, adénopathie

Rares : anémie aplasique, anémie hémolytique

Troubles hépatobiliaires

Peu fréquents : ictère, hépatite, hyperbilirubinémie

Rares : insuffisance hépatique, nécrose hépatique (certains cas de nécrose hépatique mortelle ont été signalés)

Hypersensibilité

Rares : œdème de Quincke

Infections

Peu fréquents : septicémie, herpès, zona, sinusite, cellulite, grippe, infection des voies

urinaires, gastro-entérites
Rares : infection fongique

Métabolisme et nutrition

Fréquents : anorexie, perte de poids

Peu fréquents : hypophosphatémie, déshydratation, goutte, troubles de l'appétit, hyperuricémie, hypercalcémie, hyperglycémie, hyponatrémie

Rares : hyperkaliémie, hypomagnésémie

Appareil locomoteur

Fréquents : enflure des articulations

Peu fréquents : raideur des articulations et des muscles

Rares : faiblesse musculaire, arthrite

Système nerveux/psychiatrie

Fréquents : paresthésie, altération du goût, hypoesthésie

Peu fréquents : dépression², diminution de la libido, syncope, neuropathie périphérique, somnolence, migraine, altération de la mémoire, sciatique, syndrome des jambes sans repos, tremblements

Rares : augmentation de la pression intracrânienne, confusion, convulsions, névrite optique

Néoplasies bénignes, malignes et non spécifiées (y compris kystes et polypes)

Peu fréquents : syndrome de lyse tumorale

Rénal

Peu fréquents : douleurs lombaires, insuffisance rénale aiguë, augmentation de la fréquence des mictions, hématurie

Appareil reproducteur

Peu fréquents : dysfonction érectile, augmentation du volume des seins, ménorragie, règles irrégulières, dysfonction sexuelle, mastodynie, œdème scrotal

Respiratoire

Fréquents : dyspnée, épistaxis, toux

Peu fréquents : épanchement pleural (l'épanchement pleural a été observé plus fréquemment chez les patients atteints d'une tumeur stromale gastro-intestinale et chez les patients atteints d'une transformation de la LMC [LMC en phase d'accélération et LMC en crise blastique] que chez ceux atteints d'une LMC en phase chronique) douleurs pharyngolaryngées, pharyngite

Rares : douleurs pleurétiques, fibrose pulmonaire, hypertension pulmonaire, hémorragie pulmonaire

Troubles des sens

Fréquents : œdème palpébral, production accrue de larmes, hémorragie conjonctivale, conjonctivite, sécheresse oculaire, vision trouble

Peu fréquents : irritation oculaire, douleurs oculaires, œdème orbitaire, hémorragie sclérale, hémorragie rétinienne, blépharite, œdème maculaire, vertige, acouphène, perte d'audition

Rares : cataracte, œdème papillaire, glaucome

¹ Les troubles vasculaires (les bouffées vasomotrices ont été observées plus fréquemment chez les patients atteints d'une tumeur stromale gastro-intestinale et chez les patients atteints d'une transformation de la LMC [LMC en phase d'accélération et LMC en crise blastique]).

² La dépression peut entraîner des idées suicidaires et/ou des tentatives de suicide.

Apparition d'un deuxième cancer chez les patients traités par le mésylate d'imatinib

Tableau 9 Nombre de cas observés et prévus de cancers secondaires (à l'exclusion du cancer de la peau autre que le mélanome) dans le cadre des essais cliniques

Type de cancer	Années-personnes	Nombre de cas observés	Prévus ¹	RIN (IC à 95 %)
Cancer (tous types confondus)	10 967,03	79	91,16	0,87 (0,69 – 1,08)
Prostate	6 106,54	16	18,70	0,86 (0,49 – 1,39)
Rein	10 769,60	3	2,26	1,33 (0,27 – 3,88)
Vessie	10 766,46	2	3,72	0,54 (0,06 – 1,94)

¹ Nombre de cas prévus dans la population générale

RIN : rapport d'incidence normalisé

Le nombre de cas de cancer signalés dans le cadre des essais cliniques a été semblable à celui qui est prévu dans la population générale. Le nombre de cas observés de cancer tous types confondus, de cancer de la prostate et de cancer de la vessie a été légèrement moins élevé que celui qui est prévu dans la population générale, alors que le nombre de cas observés de cancer du rein était légèrement plus élevé (3 cas observés comparativement à 2,26 cas prévus). Dans tous les cas, la différence n'était pas statistiquement significative.

8.2.1 Événements indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Dans l'ensemble, le mésylate d'imatinib a montré chez 93 enfants, un profil d'innocuité comparable au profil observé lors des études menées chez des adultes. Les nausées et les vomissements ont été les événements indésirables les plus fréquents et ont été signalés à une fréquence semblable à celle des adultes. Bien que la plupart des patients aient éprouvé des effets indésirables à un moment donné pendant les études, la fréquence des manifestations de grade 3 ou 4 a été faible.

La fréquence de l'hypocalcémie (23,5 % p/r à 1,1 %), de l'hyperglycémie (19,6 % p/r à 2,9 %), de l'hypoglycémie (21,6 % p/r à 1,5 %), de l'hypophosphatémie (19,6 % p/r à 3,3 %), de l'hypoalbuminémie (13,7 % p/r à 0,2 %) et de l'hyponatrémie (13,7 % p/r à 0,2 %) a été significativement plus élevée chez les enfants que les adultes.

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, chimie clinique et autres données quantitatives

Résultats des essais cliniques

Anomalies des épreuves de laboratoires pendant les essais cliniques sur la LMC

Les cytopénies, en particulier la neutropénie et la thrombopénie, ont été observées de façon constante dans toutes les études, et avaient tendance à se manifester plus fréquemment aux doses de 750 mg ou plus (étude de phase I). Cela dit, il ne fait pas de doute que la survenue des cytopénies dépend du stade de la maladie.

Les cytopénies étaient moins fréquentes chez les patients atteints de LMC récemment diagnostiquée que chez les patients atteints des autres formes de LMC (Tableaux 10 et 11). La fréquence de neutropénie de grade 3 ou 4 ($\text{NAN} < 1,0 \times 10^9/\text{L}$) et de thrombopénie (nombre de plaquettes $< 50 \times 10^9/\text{L}$) était plus élevée au cours de la crise blastique et de la phase d'accélération (respectivement 36 et 48 % pour la neutropénie, et 32 et 33 % pour la thrombopénie, Tableau 7) que durant la phase chronique de la LMC (27 % pour la neutropénie et 21 % pour la thrombopénie). Chez les sujets atteints de LMC à la phase chronique, on a observé une neutropénie de grade 4 ($\text{NAN} < 0,5 \times 10^9/\text{L}$) et une thrombopénie (nombre de plaquettes $< 10 \times 10^9/\text{L}$) chez 9 % et moins de 1 % des patients, respectivement. La durée médiane de ces épisodes de neutropénie et de thrombopénie était habituellement de 2 à 3 semaines, et de 3 à 4 semaines, respectivement. On peut généralement traiter ces manifestations en réduisant la dose de mésylate d'imatinib ou en interrompant le traitement. Dans de rares cas cependant, il faut abandonner définitivement le traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Toxicité hématologique](#)).

Une augmentation importante des transaminases ou de la bilirubine a été observée chez moins de 5 % des patients atteints de LMC. Ces augmentations ont habituellement été prises en charge en réduisant la dose de médicament ou en interrompant le traitement (la durée médiane de ces épisodes a été d'environ une semaine). L'arrêt définitif du traitement pour cause d'anomalies du bilan hépatique a été nécessaire chez moins de 1,0 % des patients atteints de LMC. Des cas, parfois mortels, de nécrose hépatique, d'hépatite cholestatique et d'insuffisance hépatique ont été rapportés (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Tableau 10 Nouvelles manifestations de toxicité biochimique de grade 3 ou 4 chez des patients atteints de LMC récemment diagnostiquée

Paramètre	Mésylate d'imatinib n = 551 %		IFN + Ara-C n = 533 %	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
Hématologique				
leucopénie	9,3	0,5	12,9	0,8
neutropénie*	13,1	3,6	20,8	4,5
thrombopénie*	8,5	0,4	15,9	0,6
anémie	3,3	1,1	4,1	0,2
Biochimique				
élévation de la créatininémie	0	0	0,4	0
élévation de la bilirubinémie	0,9	0,2	0,2	0
élévation du taux de phosphatase alcaline	0,2	0	0,8	0
élévation des taux de SGOT (AST)/SGPT (ALT)	4,7	0,5	7,1	0,4

* p < 0,001 (différence au chapitre des anomalies de grades 3 et 4 entre les 2 groupes de traitement).

Tableau 11 Anomalies des épreuves de laboratoires durant les essais cliniques sur la LMC

	Crise myéloblastique n = 260 (%)		Phase d'accélération n = 235 (%)		Phase chronique, échec du traitement par l'IFN n = 532 (%)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
Paramètres hématologiques						
neutropénie	16	48	23	36	27	9
thrombopénie	30	33	32	13	21	< 1
anémie	42	11	34	7	6	1
Paramètres biochimiques						
élévation de la créatininémie	1,5	0	1,3	0	0,2	0
élévation de la bilirubinémie	3,8	0	2,1	0	0,6	0
élévation du taux de phosphatase alcaline	4,6	0	5,5	0,4	0,2	0
élévation du taux de SGOT (AST)	1,9	0	3	0	2,3	0

	Crise myéloblastique n = 260 (%)		Phase d'accélération n = 235 (%)		Phase chronique, échec du traitement par l'IFN n = 532 (%)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
élévation du taux de SGPT (ALT)	2,3	0,4	4,3	0	2,1	0

Grades en fonction des CTC (Common Toxicity Criteria) : neutropénie (grade 3 $\geq 0,5 - 1,0 \times 10^9/L$, grade 4 $< 0,5 \times 10^9/L$), thrombopénie (grade 3 $\geq 10 - 50 \times 10^9/L$, grade 4 $< 10 \times 10^9/L$), anémie (hémoglobine $\geq 65 - 80$ g/L, grade 4 < 65 g/L), élévation de la créatininémie (grade 3 $> 3 - 6 \times$ la limite supérieure de la normale (LSN), grade 4 $> 6 \times$ LSN), élévation de la bilirubinémie (grade 3 $> 3 - 10 \times$ LSN, grade 4 $> 10 \times$ LSN), élévation du taux des phosphatases alcalines (grade 3 $> 5 - 20 \times$ LSN, grade 4 $> 20 \times$ LSN), élévation du taux de SGOT ou de SGPT (grade 3 $> 5 - 20 \times$ LSN, grade 4 $> 20 \times$ LSN).

Le Tableau 12 indique les anomalies graves ou cliniquement pertinentes observées chez les 12 patients atteints de DFSP traités par le mésylate d'imatinib dans le cadre de l'étude B2225.

Tableau 12 Anomalies des épreuves de laboratoire signalées dans le cadre de l'étude B2225 chez des patients atteints de DFSP

Grades (en fonction des CTC)	N = 12	
	Grade 3	Grade 4
Paramètres hématologiques		
anémie	17 %	0 %
thrombopénie	17 %	0 %
neutropénie	0 %	8 %
Paramètres biochimiques		
élévation de la créatininémie	0 %	8 %
Grades en fonction des CTC : neutropénie (grade 3 $\geq 0,5 - 1,0 \times 10^9/L$, grade 4 $< 0,5 \times 10^9/L$), thrombopénie (grade 3 $\geq 10 - 50 \times 10^9/L$, grade 4 $< 10 \times 10^9/L$), anémie (grade 3 $\geq 65 - 80$ g/L, grade 4 < 65 g/L), élévation de la créatininémie (grade 3 $> 3 - 6 \times$ la limite supérieure de la normale [LSN], grade 4 $> 6 \times$ LSN).		

Chez les patients atteints d'une tumeur stromale gastro-intestinale maligne, inopérables et/ou métastatiques (étude B2222), on a observé des augmentations du taux d'ALT (transaminase glutamique pyruvique sérique) (grade 3 ou 4) de 6,8 % et une augmentation du taux de SGOT (transaminase glutamique oxaloacétique sérique) (grade 3 ou 4) de 4,8 %. La hausse du taux de bilirubine était inférieure à 3 %.

Les anomalies des paramètres hématologiques et biochimiques observées durant les épreuves de laboratoire courantes étaient rarement marquées ou cliniquement pertinentes (Tableau 13).

Tableau 13 : Anomalies des épreuves de laboratoires durant l'essai clinique B2222 sur les tumeurs stromales gastro-intestinales malignes, inopérables et/ou métastatiques

Paramètre	Toutes les doses (n = 147) 400 mg n = 73 600 mg n = 74 n (%)		
	Valeurs de départ†	Grade CTC le plus élevé, nouveau ou dénotant une aggravation, obtenu durant le traitement	
Grades en fonction des CTC	Tous grades (1-4)	Grade 3	Grade 4
Paramètres hématologiques			
anémie	70 (47,6)	8 (5,4)	1 (0,7)
thrombopénie	7 (4,8)	1 (0,7)	0
neutropénie	10 (6,8)	11 (7,5)	4 (2,7)
Paramètres biochimiques			
élévation de la créatininémie	8 (5,4)	2 (1,4)	0
baisse de l'albuminémie	60 (40,8)	5 (3,4)	0
élévation de la bilirubinémie	5 (3,4)	2 (1,4)	2 (1,4)
élévation du taux de phosphatase alcaline	58 (39,5)	2 (1,4)	0
élévation du taux de SGOT (AST)	32 (21,8)	5 (3,4)	2 (1,4)
élévation du taux de SGPT (ALT)	19 (13,0)	9 (6,1)	1 (0,7)

† On ne peut tirer de conclusions à partir du tableau ci-dessus pour ce qui est du grade en fonction des CTC nouveaux ou dénotant une aggravation dans le cas des patients dont les données sont incluses dans les données initiales.

Grades en fonction des CTC : neutropénie (grade 1 = $1,5 - < 2,0 \times 10^9/L$, grade 2 = $1,0 - < 1,5 \times 10^9/L$, grade 3 = $0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$, grade 4 $< 0,5 \times 10^9/L$), thrombopénie (grade 1 $<$ limite inférieure de la normale (LIN) – $75,0 \times 10^9/L$, grade 2 = $50,0 - < 75,0 \times 10^9/L$, grade 3 = $10,0 - < 50,0 \times 10^9/L$, grade 4 $< 10,0 \times 10^9/L$), anémie (hémoglobine : grade 1 $<$ LIN – $100 g/L$, grade 2 = $80 - < 100 g/L$, grade 3 = $65 - < 80 g/L$, grade 4 $< 65 g/L$), élévation de la créatininémie (grade 1 $>$ limite supérieure de la normale (LSN) – $1,5 \times LSN$, grade 2 $> 1,5 - 3,0 \times LSN$, grade 3 $> 3,0 - 6,0 \times LSN$, grade 4 $> 6,0 \times LSN$), baisse de l'albuminémie (grade 1 $<$ LIN – $30 g/L$, grade 2 = $20 - < 30 g/L$, grade 3 $< 20 g/L$, grade 4 -), élévation de la bilirubinémie (grade 1 $>$ LSN – $1,5 \times LSN$, grade 2 $> 1,5 - 3 \times LSN$, grade 3 $> 3 - 10 \times LSN$, grade 4 $> 10 \times LSN$), élévation du taux des phosphatases alcalines (grade 1 $>$ LSN – $2,5 \times LSN$, grade 2 $> 2,5 - 5 \times LSN$, grade 3 $> 5 - 20 \times LSN$, grade 4 $> 20 \times LSN$), élévation du taux de SGOT ou de SGPT (grade 1 $>$ LSN – $2,5 \times LSN$, grade 2 $> 2,5 - 5,0 \times LSN$, grade 3 $> 5 - 20 \times LSN$, grade 4 $> 20 \times LSN$).

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la commercialisation du mésylate d'imatinib et des études cliniques supplémentaires menées sur le mésylate d'imatinib. Ils comprennent les effets indésirables rapportés de façon spontanée, les effets indésirables graves des études cliniques à petite échelle, en cours ou des programmes d'accès. Comme ces effets sont signalés par une population dont la taille n'a pas été déterminée de façon précise, il

n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence de manière sûre ni d'établir clairement un lien de causalité entre ces derniers et l'exposition au mésylate d'imatinib.

Troubles cardiovasculaires : thrombose/embolie¹, péricardite, tamponnade cardiaque, choc anaphylactique¹, hématome sous-dural¹, microangiopathie thrombotique

Troubles dermatologiques : panniculite (incluant érythème noueux), kératose lichénoïde, lichen plan, pemphigus, nécrolyse épidermique toxique, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome DRESS), pseudoporphyrie

Troubles digestifs : iléus/occlusion intestinale, hémorragie tumorale/nécrose tumorale, perforation gastro-intestinale (certains cas de perforation gastro-intestinale mortelle ont été signalés), diverticulite, ectasie vasculaire de l'antrum gastrique

Troubles généraux : accidents de la route

Troubles hépatiques : hépatite, hépatotoxicité mortelle (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance hépatique](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#))

Infections et infestations : réactivation du virus de l'hépatite B

Troubles de l'appareil locomoteur : douleurs musculo-squelettiques après l'abandon du traitement à long terme par le mésylate d'imatinib (incluant la myalgie, des douleurs aux membres, de l'arthralgie, des douleurs osseuses) observées chez les patients atteints de LMC, rhabdomyolyse/myopathie, retard de croissance chez l'enfant

Néoplasies bénignes, malignes et non spécifiées (y compris kystes et polypes) : syndrome de lyse tumorale, mortel dans certains cas

Troubles nerveux et mentaux : œdème cérébral (parfois mortel)

Troubles de l'appareil reproducteur : kyste hémorragique du corps jaune/de l'ovaire

Troubles rénaux : insuffisance rénale chronique

Troubles respiratoires : insuffisance respiratoire aiguë (certains cas mortels ont été signalés chez des patients atteints d'une maladie

respiratoire avancée, d'infections graves, d'une neutropénie grave ou d'autres affections concomitantes graves), pneumopathie interstitielle

Troubles des sens : hémorragie vitréenne

¹ Troubles vasculaires.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les données sur les interactions médicamenteuses sont limitées. Comme la biotransformation du mésylate d'imatinib est principalement assurée par l'isoenzyme 3A4 et que le mésylate d'imatinib est un inhibiteur de l'isoenzyme 2D6, la prudence s'impose en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs, d'inducteurs et de substrats de l'isoenzyme 3A4 de même que d'inhibiteurs et de substrats de l'isoenzyme 2D6 (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

9.3 Interactions médicament-comportement

Effets sur la capacité de conduire un véhicule et de faire fonctionner des machines

Des accidents de la route ont été rapportés chez des patients traités par le mésylate d'imatinib. Les patients doivent être avisés que la prise APO-IMATINIB peut causer des effets indésirables comme des étourdissements, une vision trouble ou de la somnolence. On recommande donc la prudence aux patients qui conduisent un véhicule ou qui font fonctionner des machines.

9.4 Interactions médicament-médicament

La liste de médicaments du tableau suivant est établie à partir de signalements de cas, d'études cliniques ou du risque potentiel d'interaction grave (médicaments contre-indiqués).

Tableau 14 Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Classe de médicament	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Médicaments dont l'emploi peut faire augmenter le taux plasmatique d'imatinib			
Substances qui inhibent l'activité de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450	EC	Chez des sujets en bonne santé ayant reçu à la fois du mésylate d'imatinib et	L'administration simultanée APO-IMATINIB et d'un

Classe de médicament	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
(CYP3A4)		une seule dose de kétoconazole (inhibiteur de l'isoenzyme 3A4), une augmentation significative de l'exposition à l'imatinib (augmentation moyenne de 26 % de la C_{max} et de 40 % de l'ASC) a été observée.	inhibiteur des isoenzymes de la sous-famille 3A (p. ex. le kétoconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, l'itraconazole et le jus de pamplemousse) exige la prudence.
Médicaments pouvant faire diminuer les concentrations plasmatiques d'émésylate l'imatinib			
Substances qui stimulent l'activité de l'isoenzyme 3A4	EC	<p>L'emploi simultané de telles substances (p. ex. dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital ou millepertuis) et du méésylate d'imatinib peut se traduire par une réduction significative de l'exposition au méésylate d'imatinib.</p> <p>L'administration de 600 mg/jour de rifampicine durant 8 jours à 14 volontaires adultes en bonne santé, suivie d'une dose unique de 400 mg de méésylate d'imatinib, a multiplié par 3,8 la clairance de la dose orale d'imatinib (IC à 90 % : 3,5 – 4,3).</p> <p>L'administration de rifampicine a également abaissé les valeurs moyennes de la C_{max}, de l'ASC_{0-24 h} et de l'ASC_{0-∞}.</p>	Il convient d'envisager le recours à d'autres agents thérapeutiques présentant un potentiel d'induction enzymatique moindre lorsque l'emploi de la rifampicine ou d'un autre inducteur de l'isoenzyme 3A4 est indiqué.

Classe de médicament	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
		<p>de 54, 68 et 74 % respectivement comparativement à un traitement sans rifampicine.</p> <p>Des résultats semblables ont été notés chez des patients présentant des gliomes malins, qui prenaient le mésylate d'imatinib en même temps que des antiépileptiques inducteurs d'enzymes, tels que la carbamazépine, l'oxcarbazépine, la phénytoïne, la fosphénytoïne, le phénobarbital et la primidone. Les patients qui recevaient ces médicaments ont affiché une baisse de 73 % de l'ASC plasmatique de l'imatinib comparativement à ceux qui n'en prenaient pas.</p> <p>Selon deux études publiées, l'administration concomitante de mésylate d'imatinib et d'un produit renfermant du millepertuis s'est traduite par une réduction de l'ordre de 30 à 32 % de l'ASC du mésylate d'imatinib.</p>	
Médicaments dont le taux plasmatique peut être altéré par l'emploi d'APO-IMATINIB			
Inhibiteurs de l'isoenzyme	T	Les données sur les	Il faut faire preuve de

Classe de médicament	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
3A4, comme : Cyclosporine, antifongiques imidazolés, antibiotiques de la famille des macrolides, métronidazole		interactions médicamenteuses sont limitées.	prudence lors de l'utilisation concomitante de médicaments de cette classe.
Inducteurs de l'isoenzyme 3A4, comme : Antiépileptiques, glucocorticoïdes, rifampicine, millepertuis	T	Les données sur les interactions médicamenteuses sont limitées.	Il faut faire preuve de prudence lors de l'utilisation concomitante de médicaments de cette classe.
Substrats de l'isoenzyme 3A4, comme : Busulfan, inhibiteurs calciques, cyclophosphamide, cyclosporine, doxorubicine, épipodophyllotoxines, glucocorticoïdes, ifosfamide, antifongiques imidazolés, macrolides (azithromycine, clarithromycine, érythromycine), inhibiteurs de la pompe à protons, acide rétinoïque, rifampicine, antagonistes de la sérotonine (5-HT ₃), vinca-alcaloïdes	EC/T	<p>Les données sur les interactions médicamenteuses sont limitées.</p> <p>Les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC de la simvastatine (substrat de l'isoenzyme 3A4) ont augmenté de 2 et 3,5 fois respectivement à la suite de l'administration simultanée du mésylate d'imatinib et de simvastatine. Cette observation permet de penser que le mésylate d'imatinib inhibe l'isoenzyme 3A4.</p> <p>Des études <i>in vitro</i> de microsomes hépatiques humains ont permis de constater que l'imatinib est un puissant inhibiteur compétitif des isoenzymes 2C9, 2D6, 3A4/3A5, comme l'indiquent les constantes d'inhibition de la dissociation des</p>	<p>Il faut faire preuve de prudence lors de l'utilisation concomitante de médicaments de cette classe.</p> <p>Il faut faire preuve de prudence lors de l'utilisation concomitante de médicaments de cette classe. L'emploi simultané APO-IMATINIB et de substrats de l'isoenzyme 3A4 ayant une marge thérapeutique étroite (p. ex. cyclosporine, pimozide) exige la prudence (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).</p>

Classe de médicament	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
		complexes enzyme-inhibiteur (Ki) de 27, 7,5 et 8 μ M, respectivement. Il est probable que l'emploi de l'imatinib cause l'augmentation de la concentration sanguine des médicaments qui sont des substrats des isoenzymes 2C9, 2D6 et 3A4/3A5.	
Inhibiteurs de l'isoenzyme 2D6, comme : Dextropropoxyphène, doxorubicine, quinidine, vinca-alcaloïdes	T	Les données sur les interactions médicamenteuses sont limitées.	Il faut faire preuve de prudence lors de l'utilisation concomitante de médicaments de cette classe.
Substrats de l'isoenzyme 2D6, comme : Cyclophosphamide, bêtabloquants, morphine, oxycodone, antagonistes de la sérotonine (5-HT ₃)	T	Les données sur les interactions médicamenteuses sont limitées. Des études <i>in vitro</i> de microsomes hépatiques humains ont permis de constater que l'imatinib est un puissant inhibiteur compétitif des isoenzymes 2C9, 2D6, 3A4/3A5, comme l'indiquent les constantes d'inhibition de la dissociation des complexes enzyme-inhibiteur (Ki) de 27, 7,5 et 8 μ M, respectivement. Il est probable que l'emploi de l'imatinib cause l'augmentation de la concentration sanguine des médicaments qui sont	Il faut faire preuve de prudence lors de l'utilisation concomitante de médicaments de cette classe. La prudence est de mise lors de l'emploi de substrats de l'isoenzyme 2D6 ayant une marge thérapeutique étroite, tel que le métoprolol. Il convient en outre d'envisager la surveillance clinique des patients qui prennent APO-IMATINIB en association avec du métoprolol.

Classe de médicament	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
		<p>des substrats des isoenzymes 2C9, 2D6 et 3A4/3A5.</p> <p><i>In vitro</i>, le mésylate d'imatinib inhibe l'activité de l'isoenzyme 2D6 des cytochromes P450 en concentration comparable à celle qui inhibe l'isoenzyme 3A4.</p> <p>L'administration d'une dose biquotidienne de 400 mg d'imatinib a exercé un faible effet inhibiteur sur la biotransformation du métoprolol par l'isoenzyme 2D6, les valeurs de la C_{max} et de l'ASC de ce médicament ayant augmenté d'environ 23 %.</p>	
Médicaments biotransformés par l'isoenzyme 2C9, comme : Warfarine	T	Selon des données <i>in vitro</i> , le mésylate d'imatinib peut agir comme inhibiteur du CYP2C9, mais à des concentrations plus élevées que celles qu'on s'attend à retrouver dans le plasma aux doses recommandées.	<p>Il faut faire preuve de prudence lors de l'utilisation concomitante de médicaments biotransformés par l'isoenzyme 2C9 (p. ex. la warfarine).</p> <p>En raison de l'interaction potentielle entre le mésylate d'imatinib et la warfarine, on doit surveiller attentivement le RIN (rapport international normalisé) des patients qui doivent prendre de la warfarine à titre d'anticoagulant,</p>

Classe de médicament	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
			surtout lorsque la dose APO-IMATINIB nécessite des ajustements. Il convient alors d'examiner la possibilité d'administrer une héparine de faible poids moléculaire ou une héparine non fractionnée.
Acétaminophène	EC/T	<p><i>In vitro</i>, le mésylate d'imatinib inhibe la voie métabolique de l'O-glucuronidation de l'acétaminophène avec une valeur de Ki de 58,5 µmol/L. À la lumière des résultats <i>in vitro</i>, l'exposition générale à l'acétaminophène devrait augmenter lorsque celui-ci est pris en concomitance avec le mésylate d'imatinib. Une étude clinique a montré que l'administration concomitante de mésylate d'imatinib (400 mg par jour entre les jours 2 et 8) en présence d'une dose unique d'acétaminophène (1 000 mg par jour le jour 8) chez des patients atteints de LMC n'a pas modifié la pharmacocinétique de l'acétaminophène. La pharmacocinétique du</p>	La PRUDENCE est recommandée chez les patients qui prennent APO-IMATINIB en concomitance avec de l'acétaminophène.

Classe de médicament	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
		<p>mésylate d'imatinib n'a pas non plus été modifiée en présence d'une dose unique d'acétaminophène. Cependant, il n'existe pas de données de pharmacocinétique ou d'innocuité sur l'administration concomitante de mésylate d'imatinib à des doses supérieures à 400 mg par jour ni sur l'emploi prolongé concomitant d'acétaminophène et de mésylate d'imatinib.</p>	

Légende : EC = essai clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

On n'a observé aucune différence cliniquement notable quant à l'absorption de mésylate d'imatinib selon que ce produit est pris avec des aliments ou à jeun. On doit éviter l'emploi concomitant de jus de pamplemousse.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le mésylate d'imatinib est un inhibiteur des tyrosines-kinases qui inhibe la tyrosine-kinase de la protéine bcr-abl dans un système *in vitro*, cellulaire, ainsi qu'*in vivo*. Ce composé inhibe sélectivement la prolifération des lignées cellulaires porteuses du gène *bcr-abl* et déclenche l'apoptose de ces cellules; il a les mêmes effets sur les cellules leucémiques prélevées chez des patients porteurs du chromosome Philadelphie (Ph+) atteints de LMC ou de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA). Dans le cadre d'essais de formation de colonie menés *ex vivo* sur des échantillons de sang périphérique et de moelle osseuse, l'imatinib a inhibé de façon sélective les colonies porteuses du gène *bcr-abl* provenant de patients atteints de LMC.

De plus, l'imatinib inhibe plusieurs récepteurs de la tyrosine-kinase, dont ceux du facteur de

croissance dérivé des plaquettes (PDGFR- α et PDGFR- β) et du facteur des cellules souches (FCS); et des récepteurs de c-Kit, ainsi que les processus cellulaires dépendants de ces récepteurs. *In vitro*, l'imatinib inhibe la prolifération des cellules de tumeurs stromales gastro-intestinales, qui expriment une mutation activatrice de Kit, et déclenche l'apoptose de ces cellules.

10.2 Pharmacodynamie

In vivo, l'imatinib inhibe la croissance tumorale des lignées myéloïdes murines transfectées avec le gène *bcr-abl*, ainsi que celle de lignées leucémiques porteuses de ce gène prélevées chez des patients atteints de LMC en crise blastique.

L'activation constitutive des tyrosines-kinases Abl ou PDGFR à la suite d'une fusion avec diverses protéines partenaires ou la production constitutive du PDGF ont été mises en cause dans la pathogenèse de plusieurs troubles, y compris les SMD/SMP, le SHE, la LCE et le DFSP. L'activation constitutive de c-Kit ou de PDGFR a en outre été mise en cause dans la pathogenèse de la MS. L'imatinib inhibe les signaux et la prolifération des cellules qu'entraîne un dérèglement de l'activité des tyrosines-kinases PDGFR, Kit et Abl.

On a cerné plusieurs mécanismes de résistance dans le cadre d'essais *in vitro* menés sur des lignées cellulaires porteuses du gène *bcr-abl*. Ces mécanismes incluent, notamment l'amplification du gène *bcr-abl* et la surexpression de la glycoprotéine P possédant des propriétés de résistance pléiotrope. La mutation ou l'amplification du gène *bcr-abl* ont également été mises en cause dans des cas de rechute de la LMC au stade avancé.

La prévalence des mutations visant le domaine tyrosine-kinase du gène *abl* observée dans les cohortes de patients atteints de LMC réfractaire varie d'une étude à une autre, reflétant selon toute vraisemblance, les différences au chapitre de la période à laquelle les tests ont été faits, de la durée de l'exposition à l'imatinib, de la sélection des patients et peut-être aussi de la nature et de la sensibilité des techniques employées.

D'autres recherches devront être menées sur la pertinence clinique des mutations du domaine tyrosine-kinase du gène *abl* au chapitre du pronostic et de la prise en charge des patients atteints de LMC. Il est probable que ces mutations auront divers phénotypes cliniques, et que certaines seront sensibles à des doses plus élevées d'imatinib, en fonction de la CI_{50} de la mutation, tandis que d'autres nécessiteront l'adoption de stratégies thérapeutiques différentes.

D'après les résultats d'expériences *in vitro* menées récemment, certaines mutations demeurent sensibles à de fortes doses de mésylate d'imatinib, tandis que d'autres mutants ne répondent pas à l'exposition à des doses croissantes de ce produit. Cette observation peut témoigner de mécanismes de résistance indépendants de la kinase, voire du gène *bcr-abl*.

On peut classer les éventuels mécanismes de résistance connus à ce jour dans les deux grandes

catégories suivantes : ceux qui supposent la réactivation du gène *bcr-abl* et pour lesquels la prolifération cellulaire dépend toujours de la voie de signalisation du gène *bcr-abl*, et ceux où la protéine bcr-abl est toujours maintenue inactivée par le mésylate d'imatinib, mais des voies de signalisations alternatives deviennent alors activées. Si la résistance primitive au mésylate d'imatinib semble dans la plupart des cas liée à l'amplification du gène *bcr-abl*, la résistance secondaire (autrement dit, perte de la réponse ou la reprise de l'évolution de la maladie) semble dépendre de l'apparition de mutations sur le gène *bcr-abl* (voir [Tableau 15](#)) :

Tableau 15 Mécanismes de résistance à l'imatinib actuellement connus

Mécanismes dépendants du gène <i>bcr-abl</i> (les cellules demeurent dépendantes de la voie de signalisation du gène <i>bcr-abl</i>)	Mécanismes indépendants du gène <i>bcr-abl</i> (gène <i>bcr-abl</i> inactivé)
Amplification du gène <i>bcr-abl</i>	Activation des voies de signalisation en aval du gène <i>bcr-abl</i>
Mutations du gène <i>bcr-abl</i> empêchant la liaison entre la protéine BCR-ABL et l'imatinib	Évolution clonale avec apparition de nouvelles anomalies chromosomiques
Efflux d'imatinib par la glycoprotéine P associée à la polychimiorésistance	Activation de voies leucémogènes sans rapport avec le gène <i>bcr-abl</i>
Liaison de l'imatinib à des protéines (p. ex. α 1-glycoprotéine acide circulante)	

L'utilité clinique de la détection de ces mutations reste à prouver. En effet, ces mutations ont été décrites chez des patients traités par le mésylate d'imatinib qui ne montraient aucun signe de progression de la maladie. Par ailleurs, la démarche à adopter en cas de résistance sera différente selon le stade de la LMC, et ce, indépendamment du traitement. En outre, la prévalence d'une résistance clinique et moléculaire est beaucoup plus grande chez les patients atteints de LMC en crise blastique ou en phase d'accélération, que chez ceux dont la maladie est en phase chronique.

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du mésylate d'imatinib a été étudiée à des doses allant de 25 à 1 000 mg chez 591 patients et 33 volontaires sains.

Absorption

La biodisponibilité absolue moyenne de l'imatinib administré sous forme de gélule s'établit à 98 %. Le coefficient de variation de l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques d'imatinib se situe entre 40 et 60 %, après l'administration par voie orale. L'administration d'imatinib avec un repas riche en lipides se traduit par une réduction du taux d'absorption

(réduction de 11 % de la concentration maximale [C_{\max}] et retard de 1,5 h du t_{\max}) accompagnés d'une petite réduction de l'ASC (7,4 %), comparativement aux paramètres observés après la prise à jeun.

Distribution

D'après les expériences menées *in vitro*, l'imatinib, à des concentrations cliniquement valables, se lie aux protéines plasmatiques, surtout à l'albumine et à l' α 1-glycoprotéine acide, dans une proportion d'environ 95 % et n'a que peu d'affinité pour les lipoprotéines.

D'après les expériences menées *in vitro*, le métabolite actif CGP74588, à des concentrations cliniquement pertinentes, a présenté des propriétés de liaison aux protéines semblables à celles de l'imatinib.

Biotransformation

L'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 est la principale enzyme responsable du métabolisme de l'imatinib. D'autres isoenzymes, dont 1A2, 2D6, 2C9 et 2C19, jouent un rôle mineur dans le métabolisme de ce médicament.

Le principal métabolite actif présent dans la circulation chez l'humain est un dérivé N-déméthylé de la pipérazine, produit surtout par l'isoenzyme 3A4. *In vitro*, la puissance de ce métabolite est semblable à celle de la molécule mère. L'ASC plasmatique relative au métabolite correspond à environ 15 % de l'ASC relative à l'imatinib, et la demi-vie terminale s'établit à environ 40 heures à l'état d'équilibre. La liaison aux protéines plasmatiques du métabolite CGP74588 N-déméthylé s'est révélée être comparable à celle de la molécule mère chez des volontaires sains et chez des patients atteints de leucémie myéloïde aiguë (LMA), même si la distribution sanguine et la liaison aux protéines variaient entre les patients atteints de LMA. Chez certains patients atteints de LMA, la fraction libre des deux composés était significativement plus élevée, ce qui a augmenté leur recaptage par les cellules sanguines.

Dans le cadre d'une étude de phase I, l'administration d'une dose quotidienne a entraîné une accumulation de 4 à 7 fois supérieure du métabolite CGP74588 à l'état d'équilibre, qui était plus importante que pour la molécule mère (voir Pharmacocinétique plasmatique plus bas). Cela pourrait tenir au fait que le taux de transformation du métabolite CGP74588 dans les hépatocytes humains est 53 % plus faible que celui du mésylate d'imatinib. La clairance métabolique réduite du CGP74588 semble être confirmée par des expériences *in vitro*, qui révèlent que ce métabolite possède une affinité moins grande pour l'isoenzyme 3A4 comparativement au STI571.

Élimination

À la suite de la récupération du (des) composé(s) suivant la prise orale d'une dose d'imatinib radiomarquée au carbone 14, environ 81 % de la dose administrée est éliminée au cours des

7 jours qui suivent dans les fèces (68 % de la dose) et les urines (13 % de la dose). Environ 25 % de la dose d'imatinib administrée est récupérée sous forme inchangée (5 % dans les urines, 20 % dans les fèces), le reste étant récupéré sous forme de métabolites.

Chez des volontaires sains qui avaient reçu de l'imatinib par voie orale, la demi-vie ($t_{1/2}$) d'environ 18 heures indique que la prise d'une seule dose par jour est appropriée. On a analysé le profil pharmacocinétique de l'imatinib dans le plasma chez des patients atteints de LMC un jour après l'administration du médicament, puis 7 ou 28 jours après celle-ci, alors que les taux plasmatiques du médicament avaient atteint l'état d'équilibre. L'ASC moyenne augmente de façon linéaire et proportionnelle à la dose administrée par voie orale pour l'éventail de doses allant de 25 à 1 000 mg. L'administration de doses multiples n'a pas modifié la pharmacocinétique de l'imatinib; l'accumulation du médicament est de 1,5 à 2,5 fois plus élevée à l'état d'équilibre lorsque le mésylate d'imatinib est administré une fois par jour.

Compte tenu de l'influence du poids sur la clairance de l'imatinib, la clairance moyenne du médicament devrait être de 8,5 L/h chez un patient pesant 50 kg et de 11,8 L/h chez un patient pesant 100 kg. Cette fluctuation n'est pas jugée assez importante pour justifier l'adaptation de la dose au poids corporel. Par ailleurs, le sexe du sujet est sans effet sur la pharmacocinétique de l'imatinib.

Populations particulières et états pathologiques

- Enfants/adolescents** : Au total, 31 enfants atteints de LMC en phase chronique ($n = 15$) ou en crise blastique ($n = 4$) ou atteints de leucémie aiguë ($n = 12$) ont participé à un essai de phase I d'augmentation de la dose. Cet essai n'a pas permis de déterminer la dose efficace chez l'enfant. Ces patients étaient lourdement prétraités : 45 % d'entre eux avaient subi une greffe de moelle osseuse, tandis que 68 % avaient suivi une polychimiothérapie. Les sujets étant admissibles à une greffe de moelle osseuse ou les patients chez qui un diagnostic avait récemment été posé n'ont pas été admis. L'âge médian des participants était de 14 ans (intervalle de 3 à 20 ans). Parmi les 31 patients, 12 étaient âgés de 3 à 11 ans au début de l'étude, 17 avaient de 12 à 18 ans, et deux patients seulement avaient plus de 18 ans. Ces sujets ont reçu le mésylate d'imatinib à raison de 260 mg/m²/jour ($n = 6$), de 340 mg/m²/jour ($n = 11$), de 440 mg/m²/jour ($n = 8$) et de 570 mg/m²/jour ($n = 6$). L'établissement de la dose en fonction de la surface corporelle s'est traduit chez certains par la prise d'une dose supérieure à la dose thérapeutique recommandée chez l'adulte. La portée d'une telle pratique sur l'innocuité chez l'enfant est limitée.

Tout comme chez l'adulte, l'imatinib a été rapidement absorbé chez l'enfant après une administration par voie orale, tant lors des études de phase I que de phase II. Chez les enfants ayant reçu une dose de 260 ou de 340 mg/m²/jour, l'exposition à l'imatinib était semblable à celle des adultes ayant reçu des doses de 400 et de 600 mg, respectivement, bien que cette conclusion soit fondée sur un échantillon de petite taille. À raison de 340 mg/m²/jour, l'aire sous la courbe en 24 heures ($ASC_{0-24\text{ h}}$) au 8^e jour

témoignait d'une accumulation du médicament 1,7 fois plus élevée qu'au premier jour après une administration répétée d'une posologie unique quotidienne. Tout comme chez l'adulte, les paramètres pharmacocinétiques différaient considérablement d'un sujet à un autre et le coefficient de variation de l'ASC_{0-24 h}, se situait entre 21 % (260 mg/m²/jour) et 68 % (570 mg/m²/jour). L'ASC n'a pas augmenté proportionnellement à la dose dans l'éventail posologique étudié. La contribution du métabolite actif CGP74588 à l'ASC de l'imatinib était d'environ 20 %. La clairance plasmatique totale se situe aux environs de 8 à 10 L/h à l'état d'équilibre. L'ASC plasmatique de l'imatinib est significativement plus faible (p = 0,02) chez les enfants de 2 à < 12 ans (29,3 µg*h/mL) que chez les patients de 12 à < 20 ans (34,6 µg*h/mL). Toutefois, cette différence entre les deux groupes d'âge ne semble pas significative sur le plan clinique, ne s'élevant qu'à 15 % (moyenne géométrique de 29,3 chez les enfants par rapport à 34,6 chez les adolescents). Dans les 2 groupes d'âge, l'exposition selon l'ASC correspond aux valeurs de l'ASC_{0-24 h} observées chez l'adulte, soit entre 24,8 et 39,7 µg*h/mL, moyennant des doses quotidiennes de 400 mg et de 600 mg, respectivement.

- **Personnes âgées** : D'après les résultats d'une analyse démographique de la pharmacocinétique, l'âge du patient influence légèrement le volume de distribution de l'imatinib (augmentation de 12 % chez les patients âgés de plus de 65 ans). La portée clinique de cette variation n'est pas jugée significative.
- **Insuffisance hépatique** : Dans le cadre d'une étude menée chez des patients atteints d'un dysfonctionnement hépatique léger ou modéré ([Tableau 16](#)), l'exposition moyenne à l'imatinib (ASC normalisée en fonction de la dose) n'a pas différé de manière significative comparativement aux patients dont la fonction hépatique était normale. L'exposition au médicament tendait à augmenter chez les patients atteints d'un dysfonctionnement hépatique grave (hausse d'environ 45 % par rapport aux patients dont la fonction hépatique était normale). Dans le cadre de cette étude, la dose pouvait atteindre 500 mg/jour chez les patients atteints d'un dysfonctionnement hépatique léger, 400 mg/jour en présence d'une affection modérée et 300 mg/jour par jour chez les patients atteints d'un dysfonctionnement hépatique grave.

Au cours de l'étude, 29 % des patients atteints d'un dysfonctionnement hépatique grave ont présenté des effets indésirables graves après avoir reçu la dose de 100 mg, 60 %, à la dose de 200 mg et 50 %, à la dose de 300 mg (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance hépatique](#) et [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Insuffisance hépatique](#)).

Tableau 16 Classification du dysfonctionnement hépatique

Dysfonctionnement hépatique	Épreuves de la fonction hépatique
Léger	Bilirubine totale = 1,5 LSN

Dysfonctionnement hépatique	Épreuves de la fonction hépatique
	SGOT : > LSN (normal ou < LSN si la bilirubine totale > LSN)
Modéré	Bilirubine totale > 1,5 à 3,0 LSN SGOT : tout taux
Grave	Bilirubine totale > 3 à 10 LSN SGOT : tout taux

LSN : limite supérieure de la normale

SGOT = transaminase glutamique oxalo-acétique sérique

- **Insuffisance rénale** : L'imatinib et ses métabolites ne sont pas excrétés par le rein en quantité significative.

Dans le cadre d'une étude menée chez des patients atteints d'insuffisance rénale (légère, modérée ou grave, voir le Tableau 17 ci-dessous pour la classification des degrés d'atteinte rénale), l'exposition moyenne à l'imatinib (ASC normalisée en fonction de la dose) a été de 1,5 à 2 fois plus élevée que chez des patients dont la fonction rénale était normale, ce qui correspondait à une élévation du taux plasmatique de l'alpha1-glycoprotéine acide, une protéine à laquelle l'imatinib est fortement lié. Une corrélation entre l'incidence des événements indésirables graves et une diminution de la fonction rénale a été mise en évidence ($p = 0,0096$). Dans le cadre de cette étude, les patients atteints d'insuffisance rénale légère ont reçu une dose de 800 mg/jour, tandis que ceux atteints d'insuffisance rénale modérée ont reçu une dose de 600 mg/jour. La dose de 800 mg n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée en raison du nombre limité de patients inscrits. De même, seulement deux patients atteints d'insuffisance rénale grave ont participé à l'étude et ils ont reçu une faible dose (100 mg). Aucune dose plus élevée n'a été étudiée chez ces patients. Aucun patient sous hémodialyse n'a été inscrit à l'étude. Les effets du mésylate d'imatinib n'ayant pas été suffisamment étudiés chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave et chez ceux sous hémodialyse, un traitement par l'imatinib ne peut pas être recommandé chez ces patients. Il faut ainsi faire preuve de prudence lorsqu'on administre APO-IMATINIB à des patients présentant une altération de la fonction rénale légère ou modérée et amorcer le traitement de ces patients à la dose minimale efficace recommandée de 400 mg/jour. La dose doit être réduite si elle est mal tolérée. Si le patient la tolère bien, la dose peut être augmentée en l'absence d'efficacité. Comme l'emploi de la dose de 800 mg/jour n'a fait l'objet d'aucune étude chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée, on ne peut recommander l'administration d'une telle dose chez ces patients (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#); [4.2 Posologie recommandée et modification posologique – Insuffisance rénale](#); et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Insuffisance rénale](#)).

Tableau 17 : Classification des degrés d'atteinte rénale

Insuffisance rénale	Épreuves de la fonction rénale
Légère	ClCr = de 40 à 59 mL/min

Insuffisance rénale	Épreuves de la fonction rénale
Modérée	ClCr = de 20 à 39 mL/min
Grave	ClCr ≤ 20 mL/min

ClCr : clairance de la créatinine

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Conserver à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune exigence particulière.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

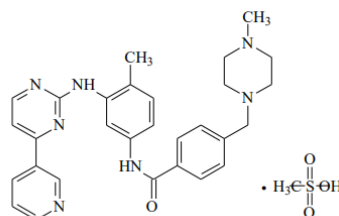
Substance pharmaceutique

Nom propre : Mésylate d'imatinib

Nom chimique : (méthanesulfonate de 4-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-N-[4-méthyl-3[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]-phényl]benzamide)

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{29}H_{31}N_7O \cdot CH_4O_3S$ et 589,7 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description physique : Poudre cristalline blanche à blanc cassé

Solubilité : Extrêmement soluble dans l'eau et extrêmement à légèrement soluble dans le méthanol Profil qualitatif de solubilité en fonction du pH :

Profil qualitatif de solubilité en fonction du pH :

Milieu*	pH final	Solubilité (mg/ml)	Dose la plus élevée (400 mg)/Solubilité (ml)
0.01N HCl	3,7	> 20	< 20
0.1N HCl	1,7	> 20	< 20
PB pH 2.5	3,5	> 20	< 20
PB pH3.5	4,5	> 20	< 20
PB pH 4.5	4,9	> 20	< 20
PB pH 5.5	5,2	> 20	< 20

Milieu*	pH final	Solubilité (mg/ml)	Dose la plus élevée (400 mg)/Solubilité (ml)
PB pH 6,0	5,0	9,95	40
PB pH 6,8	6,0	0,22	1 818
PB pH 7,2	6,8	0,12	3 333
PB pH 7,5	7,0	0,12	3 333
* PB : tampon de phosphate de potassium (0,05M)			

Classification BSC : La substance active est un composé à faible solubilité et à haute perméabilité, par conséquent il fait partie des médicaments de classe II BSC.

Coefficient de partage : Log P (octanol/eau) : 3,83

pH : 5,2 – 5,3 (solution aqueuse à 1 %)

Constante de dissociation : pKa : 1,52; 2,56; 3,73; 8,07

Absorption UV maximale et absorption molaire : $\lambda_{\max} = 235 \text{ nm}$ ($\varepsilon = 3,2 \times 10^4$) et 270 nm ($\varepsilon = 3,5 \times 10^4$)

Point de fusion : 222 – 230 °C (ACD)

Hygroscopicité : Le mésylate d'imatinib est légèrement hygroscopique.

Isomérisme potentiel : La molécule est sans asymétrie, par conséquent il ne peut exister d'isomère optique de l'imatinib.

Polymorphisme : Il existe plusieurs formes cristallines de mésylate d'imatinib. Les plus communes sont les formes α et β , mais il existe également d'autres formes : $\alpha 2$, δ , ε , H1, F, G, H et K.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Leucémie myéloïde chronique

Leucémie myéloïde chronique nouvellement diagnostiquée (adultes)

Méthodologie et aspects démographiques des études

Une étude internationale de phase III, multicentrique, ouverte et à répartition aléatoire a été menée chez des adultes atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) nouvellement diagnostiquée et visait à comparer le mésylate d'imatinib avec un traitement d'association par l'interféron α et la cytarabine (IFN + Ara-C). Les patients qui n'ont pas obtenu de réponse (absence de réponse hématologique complète [RHC] après 6 mois, augmentation du nombre de leucocytes ou absence de réponse cytogénétique majeure [RCM] après 24 mois), qui n'ont plus répondu au traitement (perte de la RHC ou de la RCM) ou qui ont présenté une intolérance grave au traitement pouvaient passer dans l'autre groupe de traitement.

Les patients traités par le mésylate d'imatinib ont reçu 400 mg/jour de médicament. Des augmentations de la dose de 400 à 600 mg par jour, puis de 600 à 800 mg par jour étaient permises. Les patients recevant le traitement d'association INF + Ara-C ont reçu une dose cible d'IFN de 5 MU/m²/jour par voie sous-cutanée. Ils ont aussi reçu de la cytarabine (Ara-C) par voie sous-cutanée à raison de 20 mg/m²/jour pendant 10 jours chaque mois, jusqu'à ce qu'une réponse cytogénétique complète (RCC) soit observée et confirmée par 2 analyses cytogénétiques consécutives effectuées à intervalles d'au plus 3 mois. Au cours de cet essai, un traitement préalable par l'hydroxyurée avait permis de ramener au moins 80 % des patients aux conditions de départ. Le nombre médian de globules blancs est passé de $90 \times 10^9/L$ au moment du diagnostic à $19 \times 10^9/L$. De plus, on a autorisé l'administration concomitante d'hydroxyurée durant les 6 premiers mois de l'essai chez 44,6 et 74,3 % des patients recevant le mésylate d'imatinib et le traitement d'association respectivement, afin de maintenir le nombre de globules blancs en deçà de $20 \times 10^9/L$.

Au total, 1 106 patients (de 177 centres dans 16 pays) ont été répartis au hasard, soit 553 patients dans chaque groupe de traitement. Les caractéristiques initiales étaient similaires dans les deux groupes. L'âge médian était de 51 ans (intervalle de 18 à 70 ans), et 21,9 % des patients étaient âgés de 60 ans ou plus. L'échantillon comprenait 59 % d'hommes et 41 % de femmes; 89,9 % des patients étaient de race blanche et 4,7 %, de race noire. Selon les données issues d'une analyse réalisée 7 ans après l'admission du dernier patient, la durée médiane du traitement de première intention était a été de 82 mois dans le groupe mésylate d'imatinib et de 8 mois dans celui recevant le traitement d'association par l'IFN et l'Ara-C. Au total, 60 % des patients traités par le mésylate d'imatinib après la répartition aléatoire poursuivaient toujours le traitement de première intention. En raison des abandons et du passage à l'autre groupe de traitement, seulement 2 % des patients affectés au hasard au groupe IFN + Ara-C prenaient toujours le traitement de première intention. Le retrait du consentement (13,7 %) a été le motif d'abandon du traitement de première intention le plus fréquent dans le groupe IFN + Ara-C. Parmi les patients qui sont passés au groupe traité par le mésylate d'imatinib (360/553), les raisons ayant motivé le changement de médicament ont été l'intolérance au traitement (n = 145; 40,3 %), l'absence de réponse (n = 97; 27,0 %), la progression de la maladie (n = 77; 21,4 %) et le refus du patient de continuer à recevoir l'association IFN + Ara-C (n = 41; 11,4 %).

Résultats

Le principal paramètre d'efficacité de l'étude était la survie sans progression. La progression était définie par la survenue de l'un des événements suivants : progression vers la phase d'accélération ou la crise blastique, décès, perte de la RHC ou de la RCM, augmentation du nombre de globules blancs malgré un traitement approprié chez les patients n'obtenant pas de RHC. Les principaux paramètres secondaires étaient les suivants : RCM, RHC, maladie résiduelle minimale (réponse moléculaire), délai précédant la phase d'accélération ou la crise blastique, survie et qualité de vie. Les données concernant la réponse au traitement sont présentées au Tableau 18.

Tableau 18 : Réponse au cours de l'étude portant sur des cas de LMC nouvellement diagnostiqués (traitement de première intention) (données de 84 mois)

Meilleurs taux de réponse	Mésylate d'imatinib n = 553	IFN + Ara-C n = 553
Réponse hématologique¹		
Complète, n (%)	534 (96,6)	313 (56,6)
[IC à 95 %]	[94,7; 97,9]	[52,4; 60,8]
Réponse cytogénétique²		
Majeure, n (%)	472 (85,4)	93 (16,8)
[IC à 95 %]	[82,1 à 88,2]	[13,8 à 20,2]
Non confirmée ³	490 (88,6)	129 (23,3)
Complète, n (%)	413 (74,7)	36 (6,5)
[IC à 95 %]	[70,8 à 78,3]	[4,6 à 8,9]
Non confirmée ³	456 (82,5)*	64 (11,6)*
Réponse moléculaire⁴		
Majeure après 12 mois (%)	40	2
Majeure après 24 mois (%)	54*	S/O ⁵

* p < 0,001, méthode exacte de Fischer

¹ **Critère de réponse hématologique** (confirmation de toutes les réponses après ≥ 4 semaines) :

Num. leucocytaire < 10 × 10⁹/L, num. plaquettaire < 450 × 10⁹/L, % regroupé de myélocytes et de métamyélocytes dans le sang périphérique < 5 %, absence de cellules blastiques et de promyélocytes dans le sang périphérique, % de basophiles < 20 %, absence d'atteinte extramédullaire.

² **Critères de la réponse cytogénétique** : Réponse complète (disparition du ch. Ph dans les cellules médullaires à la métaphase ou partielle (de 1 à 35 %).

³ La réponse cytogénétique non confirmée étant fondée sur une analyse cytogénétique unique de la moelle osseuse, il est possible qu'une réponse cytogénétique moins importante soit observée au moment d'une analyse subséquente de la moelle osseuse chez les patients ayant présenté une réponse cytogénétique complète ou partielle non confirmée.

⁴ **Critères de la réponse moléculaire majeure** : Dans des échantillons de sang périphérique, diminution d'au moins 3 logarithmes de la quantité de transcrits *bcr-abl* (mesurée en temps réel par épreuve quantitative de transcriptase inverse-amplification en chaîne par polymérase [RT-PCR]) par rapport à des valeurs initiales normalisées.

⁵ Sans objet : données insuffisantes, échantillons provenant de deux patients seulement.

Pour l'analyse des résultats à long terme, les patients ayant reçu le mésylate d'imatinib après la

répartition aléatoire ont été comparés à ceux ayant reçu l'association IFN + Ara-C après la répartition aléatoire. Les patients passés dans l'autre groupe de traitement avant la progression de la maladie n'ont pas été exclus au moment de la permutation; les événements survenus après la permutation ont été attribués au traitement assigné au hasard au départ.

Au terme d'un suivi de 7 ans, 93 (16,8 %) des sujets du groupe mésylate d'imatinib avaient présenté une progression de la maladie s'étant manifestée de l'une des façons suivantes : progression vers la phase d'accélération ou la crise blastique (37 [6,7 %]), perte de la RCM (31 [5,6 %]), perte de la RHC ou augmentation du nombre de globules blancs (15 [2,7 %]) et décès non liés à la LMC (10 [1,8 %]). Par ailleurs, on a fait état de 165 (29,8 %) cas de progression de la maladie dans le groupe IFN + Ara-C, dont 130 sont survenus pendant le traitement de première intention par l'association médicamenteuse. Dans ce groupe, les manifestations étaient réparties comme suit : progression vers la phase d'accélération ou la crise blastique (61 [11 %]), perte de la RCM (31 [5,6 %]), perte de la RHC (46 [8,3 %]), augmentation du nombre de globules blancs 18 [3,3 %]) et décès non liés à la LMC (5 [0,9 %]).

Le taux estimé de survie sans progression de la maladie à 84 mois a été de 81,2 % (IC à 95 % : 78 %, 85 %) dans le groupe traité par le mésylate d'imatinib et de 60,6 % (IC à 95 % : 56 %, 65 %) dans le groupe traité par l'association IFN + Ara-C ($p < 0,001$) (Figure 1).

Le pourcentage estimé de patients dont la maladie n'a pas progressé vers la phase d'accélération ou la crise blastique après 84 mois était significativement plus élevé dans le groupe traité par le mésylate d'imatinib que dans celui traité par l'association IFN + Ara-C (92,5 % [IC à 95 % : 90, 95] par rapport à 85,1 % [IC à 95 % : 82, 89], $p < 0,001$, respectivement) (Figure 2).

Figure 1. Délai avant la progression (principe de l'analyse en intention de traiter)

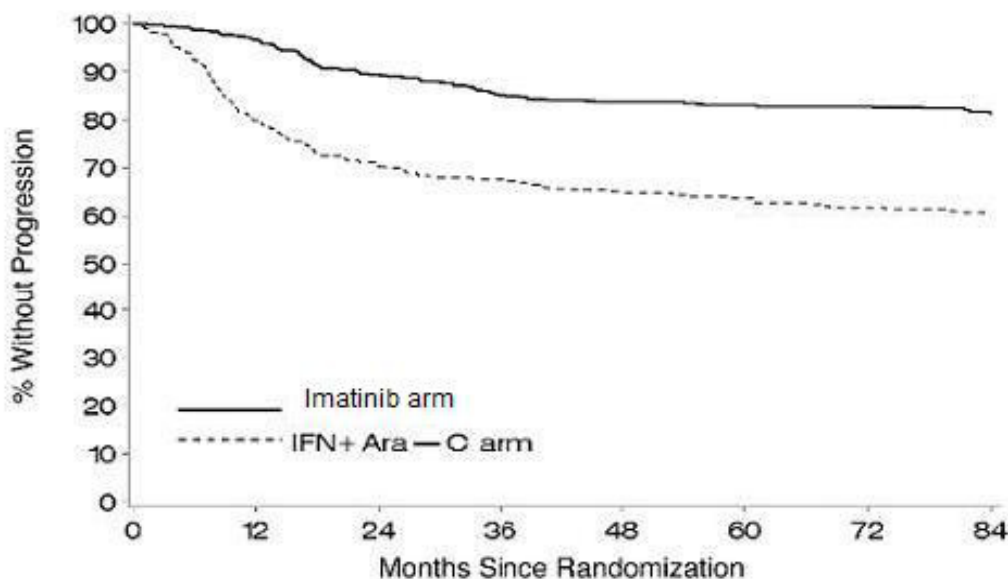
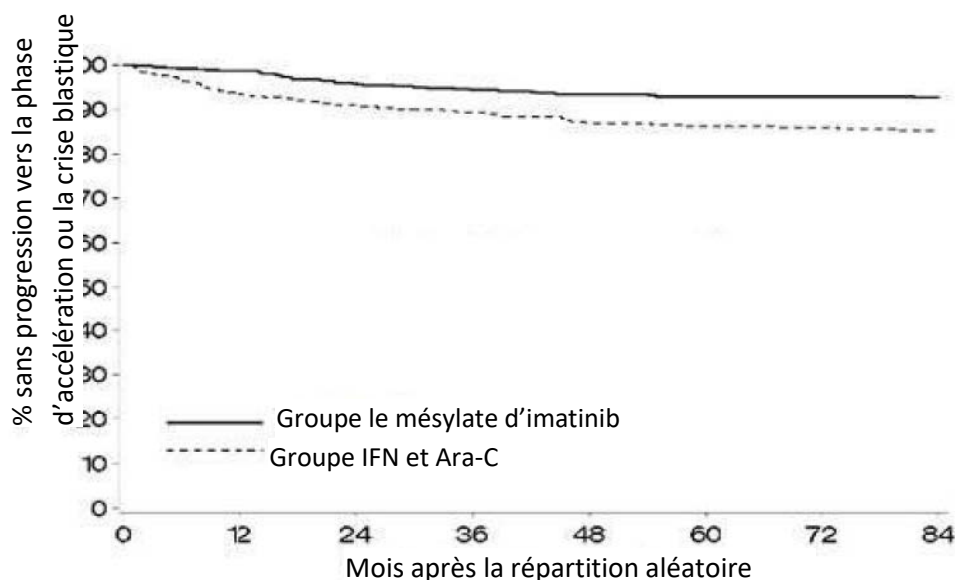


Figure 2. Délai avant la progression vers la phase d'accélération ou la crise blastique (principe de l'analyse en intention de traiter)



Au total, 71 patients traités par le mésylate d'imatinib (12,8 %) et 85 patients traités par l'association IFN + Ara-C (15,4 %) sont décédés. Après 84 mois, la survie globale estimée était de 86,4 % (IC à 95 % : 83-90) par rapport à 83,3 % (IC à 95 % : 80-87) chez les sujets de ces groupes respectifs, répartis de façon aléatoire (test stratifié de Mantel-Haenzel, $p = 0,073$; $p = 0,065$, test de Wilcoxon). La probabilité d'absence de progression de la maladie après 60 mois était de 95 % chez les patients présentant une réponse cytogénétique complète accompagnée d'une réponse moléculaire majeure (diminution de ≥ 3 logs des transcrits *bcr-abl*, d'après l'épreuve quantitative de transcriptase inverse-PCR) après 12 mois, comparativement à 89 % chez les patients présentant une réponse cytogénétique complète sans réponse moléculaire majeure et à 70 % des patients ne présentant pas de réponse cytogénétique complète à 12 mois ($p < 0,001$).

Dans le cadre de cette étude, des augmentations de la dose de 400 à 600 mg par jour, puis de 600 à 800 mg par jour étaient permises. Après 42 mois de suivi, la moitié des patients dont la dose avait été augmentée en raison de l'absence de RHC à 3 mois ont obtenu une telle réponse par la suite. Parmi les 55 patients chez qui la dose n'a pas été augmentée, 44 (80 %) ont également obtenu une RHC. Six des 12 patients (50 %) ayant présenté, lors d'une évaluation, une perte de réponse cytogénétique complète ou partielle ont obtenu une RCM après l'augmentation de la dose, tandis que 12 des 25 patients (48 %) dont la dose n'avait pas été augmentée ont également obtenu une RCM. Chez 11 patients ayant obtenu une RHC à 3 mois et une RCM à 12 mois avec la dose de 400 mg/jour, une perte de la réponse cytogénétique a été confirmée (en moins de 4 semaines). Parmi ces patients, quatre patients ont vu leur dose augmenter à 800 mg/jour et deux d'entre eux ont obtenu à nouveau une réponse cytogénétique (l'une partielle, l'autre complète avec réponse moléculaire associée), alors que parmi les sept patients dont la dose n'avait pas été augmentée, un seul a obtenu à nouveau une

réponse cytogénétique complète. Le pourcentage de certains événements indésirables a été plus élevé chez les 40 patients dont la dose est passée à 800 mg/jour, comparativement au pourcentage obtenu dans la population de patients avant l'augmentation de la dose (n = 551). Ces événements indésirables plus fréquents ont été les suivants : hémorragie digestive, conjonctivite, augmentation du taux de transaminases ou de bilirubine, toxicités hématologiques (surtout anémie et thrombopénie) et infection des voies respiratoires supérieures. La fréquence a été identique ou a diminué pour d'autres événements indésirables.

La qualité de vie a été mesurée à l'aide de l'échelle validée d'évaluation fonctionnelle FACT-BRM (*Functional Assessment of Cancer Therapy –Biological Response Modifiers*). Tous les domaines ont été évalués. Les patients du groupe mésylate d'imatinib ont obtenu une évaluation significativement plus élevée que les sujets du groupe IFN et Ara-C. Les données relatives à la qualité de vie ont montré que les patients traités par le mésylate d'imatinib conservaient leur bien-être physique, fonctionnel et émotionnel.

Leucémie myéloïde chronique nouvellement diagnostiquée (enfants)

Au total, 51 enfants qui venaient de recevoir le diagnostic de LMC en phase chronique et qui n'avaient jamais été traités ont été inscrits à un essai de phase II multicentrique, ouvert et à un seul de groupe. Les sujets ont reçu le mésylate d'imatinib à raison de 340 mg/m²/jour, sans interruption en l'absence de dose limite de toxicité. Le traitement par le mésylate d'imatinib a procuré une réponse rapide chez les enfants atteints d'une LMC nouvellement diagnostiquée, comme en témoigne la RHC de 80 % obtenue après 8 semaines de traitement. Parmi les patients chez lesquels on a pu effectuer une évaluation cytogénétique (46/51), 72 % ont affiché une réponse cytogénétique complète (RCC). De plus, une réponse cytogénétique partielle (RCP) a été observée dans 15 % des cas, ce qui donne un taux de réponse cytogénétique majeure (RCM) de 87 %. La majorité des patients ayant obtenu une RCC l'ont obtenue en l'espace de 3 à 10 mois, le délai médian avant l'obtention de la réponse étant de 5,6 mois selon la méthode de Kaplan-Meier. Une mesure quantitative (épreuve PCR) des transcrits *bcr-abl* a été réalisée chez 15 des patients ayant obtenu une RCC. Six d'entre eux (40 %) ont obtenu une réponse moléculaire majeure (une réponse complète dans 5 cas). Les patients étaient autorisés à arrêter le traitement à l'étude pour suivre un autre forme d'intervention, par exemple une greffe de cellules souches hématopoïétiques, option que l'on sait curative. Une telle greffe a été pratiquée chez 31 enfants; cinq d'entre eux l'ont reçue après la progression de la maladie pendant l'étude et un autre enfant s'est retiré de l'étude au cours de la première semaine de traitement et a reçu une greffe environ quatre mois plus tard. Les 25 autres ont arrêté le traitement à l'étude pour recevoir la greffe. La durée médiane du traitement a été de 9 cycles de 28 jours (intervalle de 4 à 24). Parmi ces derniers, 13 enfants (52 %) ont obtenu une RCC et 5 (20 %), une RCP à la fin du traitement à l'étude.

LMC en phase chronique tardive et en phase avancée

Trois études de phase II internationales, de grande envergure, ouvertes et non contrôlées ont été menées chez des patients porteurs du chromosome de Philadelphie (Ph+) atteints de LMC

en phase avancée, blastique ou d'accélération, de LMC en crise myéloblastique ou de LMC en phase chronique qui étaient résistants/réfractaires au traitement par l'interféron alpha (IFN) ou ne le toléraient pas. Environ 45 % des patients étaient des femmes et 6 % étaient de race noire. Dans les études cliniques, de 38 à 40 % des patients étaient âgés de 60 ans ou plus et de 10 à 12 % des patients avaient 70 ans ou plus.

Phase chronique, échec du traitement par l'IFN

Une dose de départ de 400 mg a été administrée à 532 patients, qui ont été répartis dans 3 groupes en fonction de leur réponse au traitement par l'IFN administré précédemment : échec sur le plan hématologique (29 %), échec sur le plan cytogénétique (35 %) ou intolérance à l'interféron (36 %). Ces patients, qui avaient reçu auparavant $\geq 25 \times 10^6$ UI/semaine d'IFN pendant une durée médiane de 14 mois, étaient atteints de LMC en phase chronique tardive dont le diagnostic remontait à 32 mois (médiane). Le taux de RCM (réponse complète et partielle, c'est-à-dire, présence du chromosome Ph⁺ dans 0 à 35 % des cellules à la métaphase dans la moelle osseuse) constituait le principal paramètre d'efficacité. La durée médiane du traitement a été de 29 mois, 81 % des patients ayant été traités pendant au moins 24 mois (durée maximale de 31,5 mois). Les résultats relatifs à l'efficacité sont présentés au [Tableau 16](#). Dans le cadre de cette étude, 65 % des patients ont obtenu une RCM qui a été confirmée chez 59 % d'entre eux. Quarante-huit pour cent des patients ont obtenu une RCC qui a été confirmée chez 38 % d'entre eux.

Phase d'accélération

On a admis 235 patients atteints de LMC en phase d'accélération. Les 77 premiers patients admis ont reçu la dose de 400 mg, mais on a modifié le protocole par la suite de sorte que la dose administrée aux 158 patients suivants était de 600 mg.

Le taux de réponse hématologique, défini par l'obtention d'une réponse hématologique complète, l'absence de signes de la leucémie (c'est-à-dire, disparition des cellules blastiques de la moelle et du sang, sans normalisation absolue du sang périphérique comme dans le cas d'une réponse complète) ou le retour à la phase chronique, constituait le principal paramètre d'efficacité. La durée médiane du traitement a été de 18 mois, 45 % des patients ayant été traités pendant au moins 24 mois (durée maximale de 35 mois). Une réponse hématologique confirmée a été obtenue par 72 % des patients ([Tableau 16](#)). Il est important de noter que 27 % des patients ont également obtenu une RCM qui a été confirmée chez 21 % d'entre eux. Vingt pour cent des patients ont obtenu une RCC qui a été confirmée chez 16 % d'entre eux. Chez les patients ayant reçu la dose de 600 mg, le taux de survie sans progression a été estimé à 50 % et la survie globale, à 66 %, à 24 mois. D'après les résultats de l'analyse multifactorielle, l'emploi de la dose de 600 mg a été lié à un allongement du délai avant la progression, que la numération plaquettaire ait été ou non égale ou supérieure à $100 \times 10^9/L$, que la proportion de cellules sanguines immatures ait été ou non inférieure à 15 % et que l'hémoglobininémie ait été ou non égale ou supérieure à 10 g/L.

Crise myéloblastique

On a admis 260 patients atteints de LMC en crise myéloblastique. Parmi ceux-ci, 165 (63 %) avaient reçu une chimiothérapie pour traiter leur maladie en phase d'accélération ou en crise blastique (« patients déjà traités »), tandis que 95 (37 %) n'avaient jamais été traités (« patients non traités »). Les 37 premiers patients admis ont reçu la dose de 400 mg, mais on a modifié le protocole par la suite de sorte que la dose administrée aux 223 patients suivants était de 600 mg.

Le principal paramètre d'efficacité a été le taux de réponse hématologique, à savoir réponse hématologique complète, absence de signe de leucémie ou retour à la phase chronique (mêmes critères que dans l'étude sur la LMC en phase d'accélération). La durée médiane du traitement a été de 4 mois, 21 % des patients ayant été traités pendant au moins 12 mois et 10 %, pendant au moins 24 mois (35 mois maximum). Une réponse hématologique a été obtenue par 31 % des patients dans le cadre de cette étude (36 % des patients non traités et 22 % des patients déjà traités).

Tableau 19 Réponse pendant les autres essais cliniques sur la LMC

	Phase chronique, échec du traitement par l'IFN 400 mg (n = 532)	Phase d'accélération 600 mg n = 158 400 mg n = 77	Crise myéloblastique 600 mg n = 223 400 mg n = 37
% de patients (IC à 95 %)			
Réponse hématologique¹	95 % (92,3; 96,3)	72 % (65,3; 69,2)	31 % (25,2; 36,8)
Complète (RHC)	95 %	42 %	8 %
Absence de signes de leucémie (ASL)	Sans objet	12 %	5 %
Retour à phase chronique (RPC)	Sans objet	17 %	18 %
Réponse cytogénétique majeure²			
Non confirmée	65 % (60,2; 68,5)	27 % (21,7; 33,4)	15 % (11,2; 20,4)
Confirmée	59 % (54,9; 63,4)	21 % (16,2; 27,1)	7 % (4,5; 11,2)
Réponse cytogénétique complète³			
Non confirmée	48 %	20 %	7 %
Confirmée	38 %	16 %	2 %

¹ Critères de la réponse hématologique (confirmation de toutes les réponses après ≥ 4 semaines) :

RHC : Essais portant sur la LMC en phase chronique (num. leucocytaire < 10 × 10⁹/L, num. plaquettaire < 450 × 10⁹/L, % regroupé de myélocytes et de métamyélocytes sanguins < 5 %, absence de cellules blastiques et de promyélocytes dans le sang, % de basophiles < 20 %, absence d'atteinte extramédullaire) et sur la LMC en phase d'accélération et en crise blastique (nombre absolu de

neutrophiles [NAN] $1,5 \times 10^9/L$, num. plaquettaire $> 100 \times 10^9/L$, absence de cellules blastiques dans le sang, % de cellules blastiques dans la moelle $< 5 \%$ et absence d'atteinte extramédullaire)

ASL : mêmes critères que pour la RHC sauf : NAN $> 1 \times 10^9/L$ et num. plaquettaire $> 20 \times 10^9/L$ (essais portant sur la LMC en phase d'accélération et en crise blastique)

RPC : % de cellules blastiques médullaires et sanguines $< 15 \%$, % regroupé de cellules blastiques et de promyélocytes médullaires et sanguins $< 30 \%$, % de neutrophiles sanguins $< 20 \%$, absence d'atteinte extramédullaire ailleurs que dans la rate et le foie (essais portant sur la LMC en phase d'accélération et en crise blastique).

² Critères de la réponse cytogénétique : la réponse majeure comprend les réponses complète (disparition du ch. Ph dans les cellules médullaires à la métaphase) et partielle (présence du ch. Ph dans 1 à 35 % des cellules).

³ Réponse cytogénétique complète confirmée à la deuxième analyse cytogénétique des cellules de la moelle osseuse effectuée au moins 1 mois après la première analyse.

Le délai médian d'obtention d'une réponse hématologique s'est établi à 1 mois.

Il a été déterminé que chez les patients atteints de LMC en fin de phase chronique et dont le diagnostic remontait à 32 mois (médiane), la RCM est demeurée soutenue durant 2 ans après son obtention chez environ 87,8 % des patients. Après deux ans de traitement, la maladie n'était pas entrée en phase d'accélération ou en crise blastique chez environ 85,4 % des patients, et la survie globale a été estimée à 90,8 % (88,3; 93,2).

Dans le cas de la LMC en phase d'accélération, la durée médiane de la réponse hématologique était de 28,8 mois chez les patients qui avaient reçu la dose initiale de 600 mg (et de 16,5 mois chez ceux qui avaient reçu une dose de 400 mg, $p = 0,0035$). La RCM s'est maintenue pendant deux ans après l'obtention de la réponse initiale chez environ 63,8 % des patients. La survie médiane a été de 20,9 mois [intervalle de 13,1 à 34,4] dans le groupe ayant reçu la dose de 400 mg, et n'avait pas encore été atteinte pour être calculée chez ceux qui avaient reçu la dose de 600 mg ($p = 0,0097$). Environ 46,2 % des patients (34,7; 57,7) ayant reçu la dose de 400 mg et 65,8 % (58,4; 73,3) de ceux ayant reçu la dose de 600 mg étaient toujours en vie après deux ans de traitement ($p = 0,0088$).

Dans le cas de la LMC en crise blastique, la durée médiane de la réponse hématologique a été estimée à 10 mois. Chez environ 27,2 % des patients (16,8; 37,7), la réponse hématologique s'est maintenue pendant deux ans après l'obtention de la réponse initiale. La survie médiane a été de 6,9 mois (5,8; 8,6) et environ 18,3 % de tous les patients en crise blastique (13,4; 23,3) étaient toujours en vie deux ans après le début de l'étude.

Leucémie lymphoblastique aiguë

LLA Ph+ nouvellement diagnostiquée

Le mésylate d'imatinib, administré en monothérapie comme traitement d'induction dans le cadre d'un essai contrôlé mené chez 55 patients âgés de ≥ 55 ans atteints de LLA Ph+ nouvellement diagnostiquée (ADE10), a augmenté le taux de rémission hématologique

complète de manière significative, comparativement à une chimiothérapie d'induction (96,3 % p/r à 50 %; $p = 0,0001$).

Tableau 20 : Effet du mésylate d'imatinib dans le traitement de la LLA Ph+ nouvellement diagnostiquée (600 mg/jour)

Étude	ADE10 [§] (étude contrôlée)	
	Traitement d'induction par le mésylate d'imatinib	CHIMIOTHÉRAPIE induction
N (patients évaluable pour RHC)	27	26
RHC (%)	96	50*
IC à 95 %	81 –100	30 –70
n (total)	28	27
SSM à un an (%)	54	
SG à un an (%)	54	

RHC = réponse hématologique complète
* $p < 0,01$
[§] Après le traitement d'induction (le traitement d'induction a entraîné une rémission complète dans les deux groupes).

LLA Ph+ en rechute ou réfractaire

Au cours de l'étude 0109, 43 patients atteints de LLA Ph+ en rechute ou réfractaire ont reçu une dose initiale de 600 mg, et 3 patients atteints de LLA Ph+ en rechute ou réfractaire ont reçu une dose initiale de 400 mg.

Chez ces derniers, les résultats ont montré que la dose quotidienne initiale de 400 mg ne suffisait pas à obtenir une réponse hématologique.

Tableau 21 : Effet du mésylate d'imatinib dans le traitement de la LLA Ph+ en rechute ou réfractaire (600 mg/jour)

	Étude de phase II n° 0109 (n = 46) ¹ N (%)
Réponse hématologique confirmée	12 (26,1)
RHC	4 (8,7)
ASL	1 (2,2)
RPC	7 (15,2)
Réponse cytogénétique confirmée	
réponse cytogénétique majeure	12 (26,1)
Réponse cytogénétique complète	7 (15,2)
Réponse cytogénétique partielle	5 (10,9)

¹ Quarante-trois patients sur 46 étaient atteints de LLA Ph+ en rechute ou réfractaire.

	Étude de phase II n° 0109 (n = 46)¹ N (%)
ASL : aucun signe de leucémie RHC : réponse hématologique complète RPC : retour à la phase chronique	

Le délai médian d'obtention d'une réponse hématologique s'est établi à 1 mois.

La durée médiane de la réponse hématologique était de 3,42 mois.

Le délai médian avant la progression de la maladie chez les patients ayant reçu une dose initiale de 600 mg s'est établi à 2,56 mois.

Syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/SMP)

Une étude clinique de phase II multicentrique et ouverte (étude B2225) a été réalisée pour évaluer le mésylate d'imatinib dans diverses populations de patients atteints de maladies potentiellement mortelles associées aux tyrosines-kinases Abl, Kit ou PDGFR. Sept patients atteints de SMD/SMP ont participé à cette étude dans le cadre de laquelle ils ont reçu 400 mg de mésylate d'imatinib par jour. Les patients ayant participé à cette étude étaient âgés de 20 à 86 ans. Les cas de 24 autres patients, âgés de 2 à 79 ans, et eux aussi atteints de SMD/SMP ont été rapportés dans 12 études de cas et une étude clinique. Ces patients ont également reçu une dose de 400 mg/jour de mésylate d'imatinib, à l'exception de trois patients qui ont reçu des doses inférieures. Sur les 31 patients, 14 (45 %) ont présenté une réponse hématologique complète et 9 (29 %), une réponse cytogénétique complète (réponse majeure ou partielle chez 39 %). Soulignons que la présence d'une translocation, touchant habituellement le chromosome t5q33 ou t4q12, a entraîné le réarrangement du gène du PDGFR chez 14 patients évaluable. Tous ces patients ont présenté une réponse hématologique (complète chez 12 d'entre eux). La réponse cytogénétique a été évaluée chez 11 des 14 patients, qui ont tous présenté une réponse (complète chez 9 patients). Deux patients seulement sur les 16 (13 %) sans translocation associée à un réarrangement du gène du PDGFR ont obtenu une réponse hématologique complète, et un seul patient (6 %) a présenté une réponse cytogénétique majeure. Un autre patient, porteur d'un réarrangement du gène du PDGFR et en rechute moléculaire après une greffe de moelle osseuse, a présenté une réponse moléculaire. La durée médiane du traitement, qui était de 12,9 mois (0,8 – 26,7) chez les sept patients de l'étude B2225, allait d'une semaine à plus de 18 mois chez les patients ayant répondu au traitement dont il est fait mention dans les publications. Les résultats sont présentés au Tableau 22.

Tableau 22 : Réponse dans les SMD/SMP

	N (Nombre de patients)	Réponse hématologique complète (%)	Réponse cytogénétique (%)
Population totale	31	14 (45)	12 (39)

	N (Nombre de patients)	Réponse hématologique complète (%)	Réponse cytogénétique (%)
Chromosome t5 en cause	12	12 (100)	10 (83)
Chromosome t4 en cause	2	2 (100)	1 (50)
Autres/sans translocation	16	2 (13)	1 (6)
Rechute moléculaire	1	NÉ	NÉ
NÉ : non évaluable			

Sous-types agressifs de mastocytose systémique (MSA ou MSAHCNM)

Une étude clinique de phase II multicentrique et ouverte (étude B2225) a été réalisée pour évaluer le mésylate d'imatinib dans diverses populations de patients atteints de maladies potentiellement mortelles associées aux tyrosines-kinases Abl, Kit ou PDGFR. Cette étude a réuni 5 patients âgés de 49 à 74 ans qui étaient atteints d'une mastocytose systémique agressive (MSA). Ces patients ont reçu le mésylate d'imatinib à raison de 100 à 400 mg/jour. Les cas de 25 autres patients âgés de 26 à 85 ans et eux aussi atteints de MSA ont été décrits dans 10 études de cas. À l'instar des premiers, ces patients avaient reçu le mésylate d'imatinib à des doses de 100 à 400 mg par jour. Sur les 30 patients au total, 10 (33 %) ont présenté une réponse hématologique complète et 9 (30 %), une réponse hématologique partielle (taux de réponse global de 63 %).

Les anomalies cytogénétiques de 21 des 30 patients atteints de MSA traités par le mésylate d'imatinib ont été évaluées à partir des rapports publiés et des résultats de l'étude B2225. Sur ces 21 patients, huit ont présenté un réarrangement de type FIP1L1-PDGFR α (ou une délétion de CHIC2). Cette anomalie cytogénétique touche surtout les hommes atteints d'éosinophilie en association avec une mastocytose systémique. Deux patients étaient porteurs d'une mutation de Kit dans le domaine juxtamembranaire (Phe522Cys et K509I, respectivement). Sur les 16 patients chez qui les anomalies cytogénétiques n'étaient pas connues ou décelables, 50 % ont obtenu une réponse hématologique (7 réponses partielles et 1 réponse complète) avec le traitement par le mésylate d'imatinib. Quatre patients porteurs de la mutation D816V de c-Kit et un patient qui était atteint à la fois de LMC et de MS ont obtenu une réponse hématologique complète avec le traitement par le mésylate d'imatinib. La plupart des cas publiés de MSA porteurs de la mutation D816V de c-Kit ne sont pas considérés comme sensibles au mésylate d'imatinib. La durée médiane du traitement par le mésylate d'imatinib chez les cinq patients atteints de MSA de l'étude B2225 a été de 13 mois (1,4 – 22,3 mois), alors qu'elle était d'un mois à plus de 30 mois chez les patients ayant répondu au traitement dont il est fait mention dans les publications médicales. Le Tableau 23 résume les taux de réponse au mésylate d'imatinib dans le traitement de la MSA.

Tableau 23 Réponse dans la MSA

Anomalies cytogénétiques	Nombre de patients	Réponse hématologique complète	Réponse hématologique partielle
Présence du transcrit de fusion FIP1L1-DGFR α (ou d'une délétion de CHIC2)	8	8 (100 %)	0 (0 %)
Mutation dans le domaine juxtamembranaire	2	0 (0 %)	2 (100 %)
Anomalies cytogénétiques inconnues ou non décelées	16	1 (6 %)	7 (44 %)
Mutation D816V	4	1* (25 %)	0 (0 %)
Grand total	30	10 (33 %)	9 (30 %)
* Patient atteint à la fois de LMC et de MSA			

Syndrome hyperéosinophilique et/ou leucémie chronique à éosinophiles (SHE/LCE)

Une étude clinique de phase II multicentrique et ouverte (étude B2225) a été réalisée pour évaluer le mésylate d'imatinib dans diverses populations de patients atteints de maladies potentiellement mortelles associées aux tyrosines-kinases Abl, Kit ou PDGFR. Dans le cadre de cette étude, 14 patients atteints de SHE/LCE ont reçu du mésylate d'imatinib à raison de 100 à 1 000 mg par jour (la dose recommandée pour cette indication va de 100 à 400 mg/jour). Ces patients étaient âgés de 16 à 64 ans. De plus, 42 études de cas et séries de cas publiées ont évalué 170 autres patients atteints de SHE/CLE âgés de 11 à 78 ans. Ces patients ont reçu le mésylate d'imatinib à raison de 75 à 800 mg par jour. Les résultats sont présentés au Tableau 24.

Tableau 24 Réponse dans les SHE/LCE

Anomalies cytogénétiques	Nombre de patients	Réponse hématologique complète	Réponse hématologique partielle
Présence de la kinase de fusion FIP1L1-PDGFR α	69	69 (100 %)	0 (0 %)
Absence de la kinase de fusion FIP1L1-PDGFR α	56	12 (21 %)	9 (16 %)
Anomalies cytogénétiques inconnues	59	34 (58 %)	7 (12 %)
Grand total	184	115 (62 %)	16 (9 %)

Dermatofibrosarcome protuberans (DFSP)

Une étude clinique de phase II multicentrique et ouverte (étude B2225) a été réalisée pour

évaluer le mésylate d'imatinib dans diverses populations de patients atteints de maladies potentiellement mortelles associées aux tyrosines-kinases Abl, Kit ou PDGFR. Douze patients atteints de DFSP ont participé à cette étude et ont reçu du mésylate d'imatinib à raison de 800 mg par jour. Le paramètre principal d'efficacité était le taux de réponse objective. Les patients ayant participé à cette étude étaient âgés de 23 à 75 ans. La tumeur était métastatique ou en rechute locale après une exérèse initiale, et aucune exérèse supplémentaire n'était envisageable lors de l'inscription à l'étude.

La durée médiane de traitement dans l'étude B2225 était de 6,2 mois; la durée maximale était de 24,3 mois. Dans le cadre de cette étude, un des 12 patients atteints de DFSP a présenté une réponse complète (8 %), et huit patients (66 %), une réponse partielle, dont trois d'entre eux ont été guéris après une chirurgie. Les réponses au traitement sont décrites au Tableau 25.

Tableau 25 Réponse dans le DFSP

Réponse tumorale	Nombre de patients (N = 12) (étude B2225)	%
Réponse complète	1	8
Réponse partielle*	8 (5 +3)	66
Total	9	75

* Cinq patients rendus indemnes de maladie par chirurgie.

De plus, cinq études de cas publiées ont évalué six autres patients atteints de DFSP traités par le mésylate d'imatinib. Ces patients étaient âgés de 18 mois à 49 ans. Les patients adultes dont il est fait mention dans les publications ont reçu 400 mg/jour (4 patients) ou 800 mg/jour (un patient) de mésylate d'imatinib. Les enfants ont reçu une dose de 400 mg/m²/jour, augmentée par la suite à 520 mg/m²/jour. La dose approuvée chez les enfants atteints de LMC s'établit à 340 mg/m²/jour, arrondie aux 100 mg près, et ne doit pas dépasser 600 mg. La durée du traitement allait de 4 semaines à plus de 20 mois dans les publications. Trois des six patients (50 %) ont obtenu une réponse complète et deux patients (33 %), une réponse partielle, dont l'un des deux a été guéri après une chirurgie.

Tumeurs stromales gastro-intestinales malignes, inopérables et/ou métastatiques

Une étude ouverte multinationale de phase II avec répartition aléatoire (B2222) a été menée chez des patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales malignes, inopérables ou métastatiques. Les 147 patients recrutés pour cette étude ont reçu, après répartition aléatoire, une dose de 400 mg ou de 600 mg administrée par voie orale 1 fois par jour, durant une période pouvant atteindre 24 mois. Ces patients étaient âgés de 18 à 83 ans et avaient reçu un diagnostic pathologique de tumeur stromale gastro-intestinale maligne avec présence de Kit, inopérable et/ou métastatique. Une immunohistochimie a été réalisée systématiquement avec l'anticorps Kit (A-4502, antisérum polyclonal produit chez le lapin, 1:100; DAKO Corporation,

Carpinteria, CA) d'après une analyse faisant appel à la technique du complexe avidine-biotine-peroxydase après extraction de l'antigène.

La principale preuve d'efficacité était fondée sur les taux de réponse objectifs. Les tumeurs devaient être mesurables dans au moins une des régions atteintes, et les réponses ont été caractérisées en fonction des critères du Southwestern Oncology Group (SWOG). Les résultats sont présentés au Tableau 26.

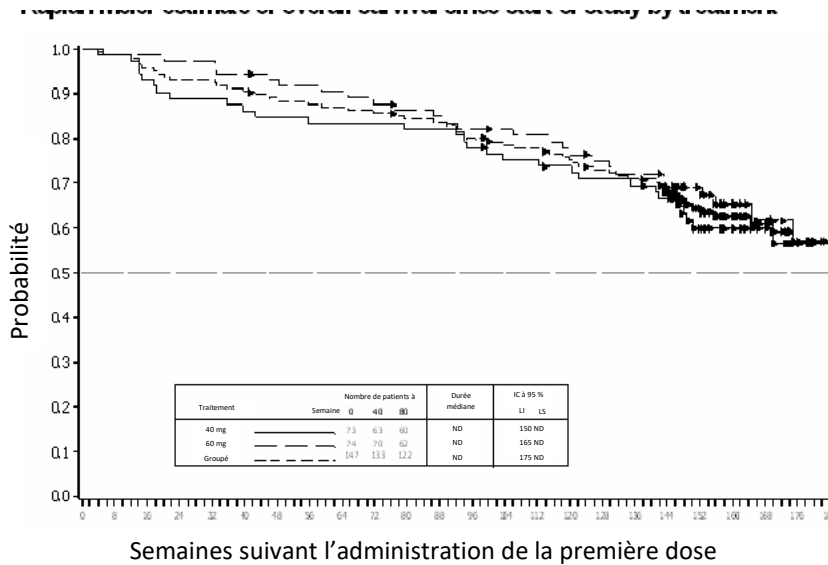
Tableau 26 Meilleure réponse tumorale durant l'essai STIB2222 (tumeurs stromales gastro-intestinales)

Meilleure réponse	Toutes les doses (n = 147) 400 mg n = 73 600 mg n = 74 n (%)
	Réponse complète
Réponse partielle	98 (66,7)
État stable	23 (15,6)
Maladie évolutive	18 (12,2)
non évaluable	5 (3,4)
Inconnue	2 (1,4)

On n'a pas observé de différence dans les taux de réponse entre les 2 doses étudiées. Un nombre significatif de patients dont la maladie était stable au moment de l'analyse provisoire ont obtenu une réponse partielle moyennant un traitement plus long (suivi médian de 31 mois). Le délai médian d'obtention de la réponse était de 13 semaines (IC à 95 % : 12 à 23). Le délai médian avant l'échec du traitement chez les répondeurs s'est établi à 122 semaines (IC à 95 % : 106 à 147), alors qu'il était de 84 semaines dans la population globale (IC à 95 % : 71 à 109). La survie médiane globale n'a pas été atteinte. L'estimation de Kaplan-Meier concernant la survie au terme de 36 mois de suivi s'élève à 68 % (Figure 3).

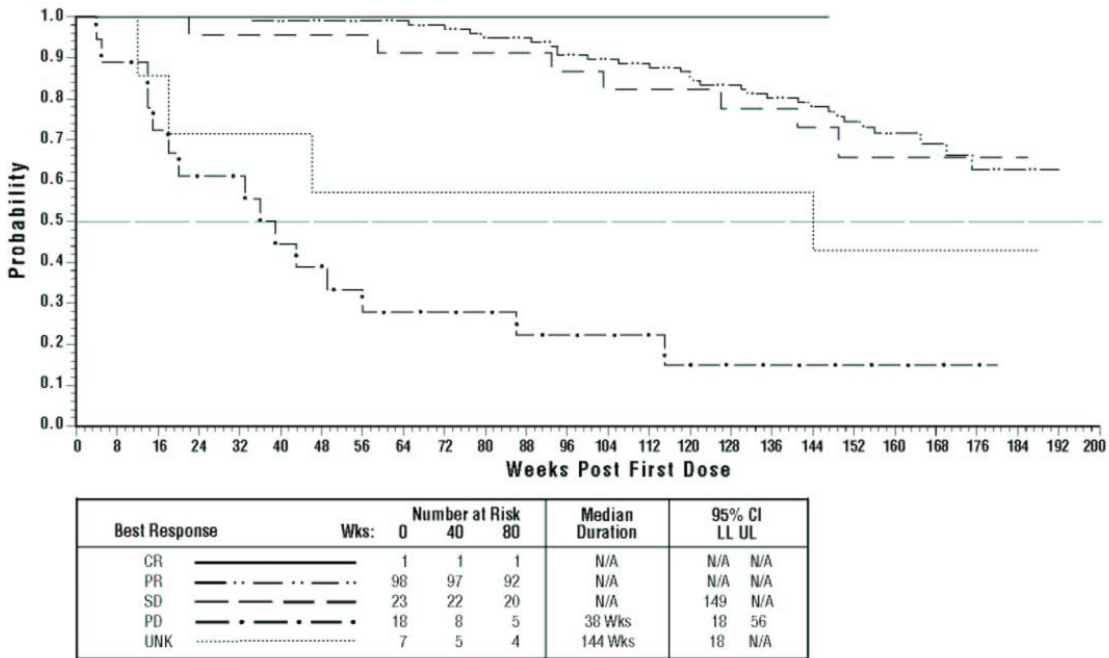
Figure 3 : Estimation de Kaplan-Meier concernant la survie après 36 mois

Estimation de Kaplan-Meier de la survie globale depuis le début de l'étude en



Rapport des risques instantanés : 0,852; p = 0,5537 selon le test de Mantel-Haenzel

Figure 4 : Estimation Kaplan-Meier de la survie globale depuis le début de l'étude en fonction de la meilleure réponse.



Deux études à répartition aléatoire ont servi à comparer la dose initiale de 400 mg/jour de mésylate d'imatinib à celle de 800 mg/jour : l'étude intergroupe S0033 et un essai de phase III mené en Europe et en Australie (EORTC). Les résultats de l'étude S0033 n'ont révélé aucune

différence significative au chapitre de l'efficacité entre la dose initiale de 400 mg et celle de 800 mg par jour. De même, l'essai EORTC n'a pas montré de différences significatives en ce qui a trait à la réponse ou à la survie globale. Cependant, l'essai EORTC a montré un avantage statistiquement significatif de la survie sans progression de la maladie avec la dose plus élevée de mésylate d'imatinib. Dans une étude comme dans l'autre, les effets toxiques de grade 3 à 5 ont été plus fréquents avec la dose la plus élevée.

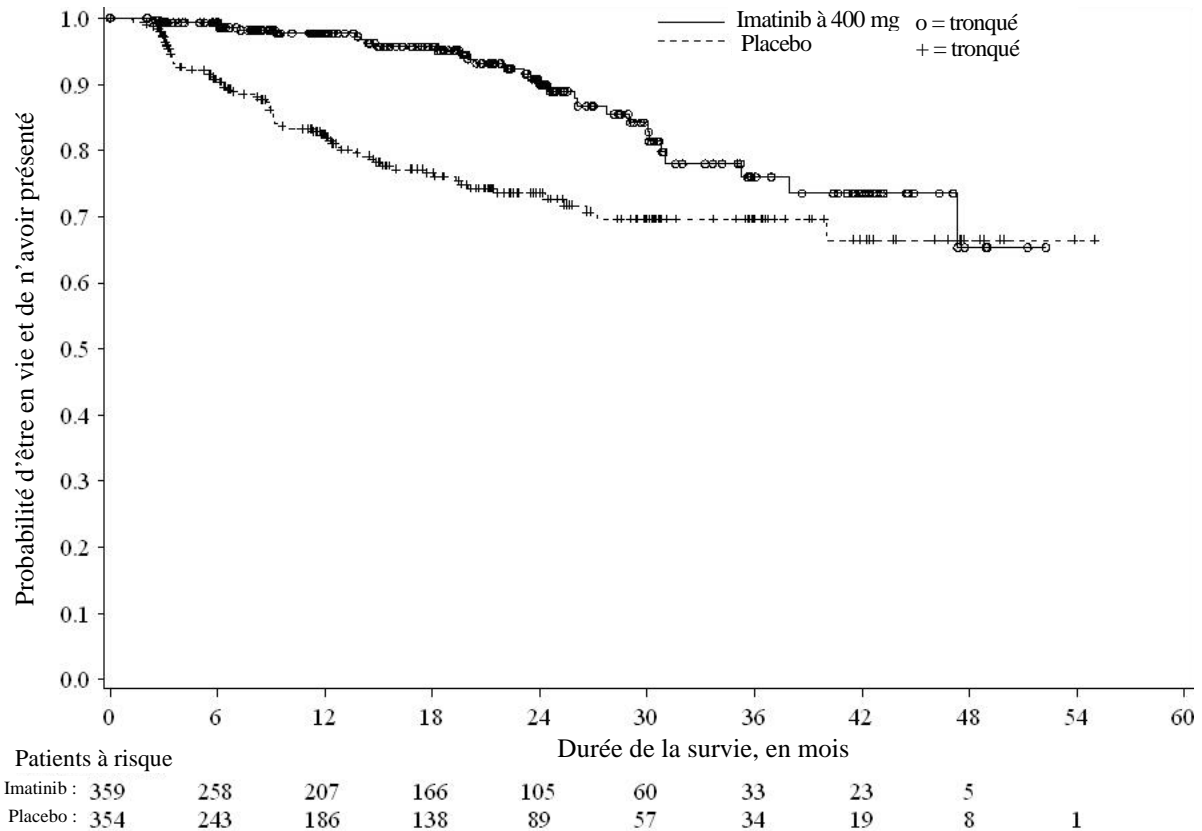
Les bienfaits cliniques de l'augmentation de la dose à 800 mg suivant une progression de la maladie demeurent incertains. Lors de 3 essais cliniques à répartition aléatoire (B2222, S0033 et EORTC), la dose quotidienne de mésylate d'imatinib a été augmentée à 800 mg chez les patients dont la maladie avait progressé à la dose quotidienne de 400 mg. Parmi les 257 patients dont la dose a été portée à 800 mg par jour, 8 ont obtenu une réponse partielle, et 71 ont vu leur état se stabiliser. L'augmentation de la dose au cours de l'étude EORTC s'est traduite par une augmentation significative de l'anémie et de la fatigue, bien que moins de cas de neutropénie aient été rapportés après le passage à la dose de 800 mg.

Traitement adjuvant des tumeurs stromales gastro-intestinales

Comme traitement adjuvant, le mésylate d'imatinib a fait l'objet d'une étude de phase III multicentrique comparative avec placebo, menée à double insu après répartition aléatoire (Z9001) auprès de 713 patients dont l'âge variait de 18 à 91 ans. Ils présentaient une tumeur primaire dont la taille maximale était égale ou supérieure à 3 cm et ont subi une résection macroscopique complète de la tumeur au cours des 14 à 70 jours précédant l'admission à l'étude. À la suite de la résection macroscopique complète, les patients ont été répartis au hasard en 2 groupes : mésylate d'imatinib à raison de 400 mg/jour ou placebo, pendant 1 an.

Le critère d'efficacité principal de l'étude était la survie sans récurrence, définie comme le temps écoulé entre la date de la répartition aléatoire et la date de la récurrence ou du décès, toutes causes confondues. Au suivi médian de 14,0 mois, 30 événements à l'encontre de la survie sans récurrence ont été rapportés dans le groupe mésylate d'imatinib et 70 événements dans le groupe placebo (rapport des risques instantanés [RRI] : 0,398 [IC à 95 % : 0,259 à 0,610], $p < 0,0001$ selon un test de Mantel-Haenszel bilatéral). Après l'analyse intérimaire des résultats, on a mis fin prématurément à l'essai, et les patients sous placebo ont pu passer au groupe de traitement avec le mésylate d'imatinib. En raison de la courte durée du suivi, les données relatives à la survie globale demeurent insuffisantes.

Figure 5 **Survie sans récurrence**



Le risque de récurrence a également fait l'objet d'une évaluation rétrospective fondée sur les facteurs pronostiques associés à la taille de la tumeur, à l'indice mitotique et à l'emplacement de la tumeur. Les données relatives à l'indice mitotique ont pu être obtenues chez 556 des 713 patients formant la population en intention de traiter. Les résultats recueillis lors des analyses réalisées sur les sous-groupes à l'aide des classifications du risque des National Institutes of Health (NIH) des États-Unis et de l'Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) ont révélé que le traitement adjuvant par le mésylate d'imatinib entraîne un bienfait chez les groupes de risque modéré et élevé, mais pas chez les groupes de risque faible et très faible (voir Tableau 27).

Tableau 27 Résumé des analyses relatives à la survie sans récurrence réalisées en fonction des classifications des NIH et de l'AFIP au cours de l'étude Z9001

CLASSIFICATION DU RISQUE	Degré de risque	% de patients	N ^{bre} de manifestations/n ^{bre} de patients	RRI global (IC à 95 %)‡	Taux de survie sans récurrence (%)	
					12 mois	24 mois
					Mésylate d'imatinib p/r au placebo	Mésylate d'imatinib p/r au placebo
NIH	Faible	29,5	0/86 p/r à 2/90	N.E.	100 p/r à 98,7	100 p/r à 95,5
	Intermédiaire	25,7	4/75 p/r à 6/78	0,59 (0,17 à 2,10)	100 p/r à 94,8	97,8 p/r à 89,5
	Élevé	44,8	21/140 p/r à 51/127	0,29 (0,18 à 0,49)	94,8 p/r à 64,0	80,7 p/r à 46,6
AFIP	Très faible	20,7	0/52 p/r à 2/63	N.E.	100 p/r à 98,1	100 p/r à 93,0
	Faible	25,0	2/70 p/r à 0/69	N.E.	100 p/r à 100	97,8 p/r à 100
	Modéré	24,6	2/70 p/r à 11/67	0,16 (0,03 à 0,70)	97,9 p/r à 90,8	97,9 p/r à 73,3
	Élevé	29,7	16/84 p/r à 39/81	0,27 (0,15 à 0,48)	98,7 p/r à 56,1	79,9 p/r à 41,5

* Période de suivi entière

N.E. : non estimé

14.2 Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative à répartition aléatoire, à double insu, à deux traitements, à deux périodes, à dose orale unique (1 x 400 mg) et avec permutations portant sur APO-IMATINIB en comprimés à 400 mg (Apotex Inc.) et GLEEVEC^{MD} en comprimés dosés à 400 mg (Novartis Pharma Canada inc.) a été réalisée chez 24 hommes adultes en bonne santé et à jeun. Les données de biodisponibilité comparative chez 22 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant.

RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Imatinib (1 x 400 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng·h/mL)	34 086,9 35 336,9 (26,6)	34 747,5 35 965,2 (26,4)	98,1	92,5-104,0
ASC _i (ng·h/mL)	35 018,6 36 305,9 (26,5)	35 638,0 36 915,0 (26,5)	98,3	92,6-104,2
C _{max} (ng/mL)	2 026,4 2 105,2 (28,9)	2 123,7 2 208,5 (29,4)	95,4	89,2-102,0
T _{max} ³ (h)	3,3 (2,3-12,0)	3,7 (2,0-6,0)		
T _½ ⁴ (h)	14,0 (15,4)	13,8 (16,0)		

¹ APO-IMATINIB (imatinib sous forme de mésylate d'imatinib) en comprimés à 400 mg (Apotex Inc.).

² GLEEVEC^{MD} (imatinib sous forme de mésylate d'imatinib) en comprimés dosés à 400 mg (Novartis Pharma Canada inc.).

³ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.

⁴ Exprimée sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement.

15 MICROBIOLOGIE

ND

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité subaiguë et chronique

Type d'étude	Espèce	Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Résultats
Orale				
26 semaines	Rat	p.o.	5, 15, 50	<p>50 mg/kg : mort de 2 mâles. Rougeur des oreilles et des pattes, strabisme, œdème des appendices et du museau, taches sèches au périnée et au pelage, apparence de sang ou d'urine jaune foncé au fond des cages. Légère baisse du poids corporel (femelles). ↓ du nombre de neutrophiles et d'éosinophiles, de l'hématocrite, de l'hémoglobémie, du nombre de plaquettes; ↑ du VGM*, du TCMH* et de la CGMH* et de l'indice de distribution érythrocytaire. ↑ des taux d'AST, d'ALT, de protéines totales, d'albumine, de globuline; ↓ du rapport albumine/globuline, des taux de sodium, de cholestérol et de triglycérides. ↑ du poids du cœur (f), des glandes surrénales, du foie (m), de la glande thyroïde (m) et des ovaires; ↓ du poids de l'hypophyse (f) et des testicules. Hypertrophie du masséter et présence de nodules ovariens foncés ou rouges. Hémorragie et/ou kyste du corps jaune, présence de macrophages chargés d'hémosidérine dans les ovaires, accumulation de macrophages spumeux dans les poumons, angiectasie en foyer du cortex surrénalien, minéralisation et hyperplasie en foyer de l'épithélium du bassinot rénal et ostéoformation en foyer.</p> <p>Doses ≥ 15 mg/kg : exophtalmie, coloration humide du périnée, augmentation de la fréquence de dacryohémorragie et d'écoulement pénien teinté de sang. ↓ du nombre d'érythrocytes et de plaquettes. ↑ du poids du cœur (mâles) et de la rate. Myélofibrose en foyer, atrophie des cellules acineuses des glandes de Harder, ↑ du nombre de macrophages éosinophiles dans les ganglions</p>

Type d'étude	Espèce	Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Résultats
				<p>mésentériques.</p> <p>Doses \geq 5 mg/kg : salivation, présence d'une substance rouge dans la gueule, dacryohémorragie, \uparrow de la fréquence de rhinohémorragie.</p> <p>La plupart des changements ont partiellement ou complètement disparu après la période de récupération. DSET = 5 mg/kg.</p>
13 semaines	Chien	<i>p.o.</i>	3, 10, 30 et 100 (dose de 100 réduite à 50)	<p>Mort d'un mâle traité à raison de 100 mg/kg, puis de 50 mg/kg. Doses \geq 10 mg/kg : diarrhée liée à la dose; \downarrow du nombre d'érythrocytes, et hypocellularité médullaire chez certains animaux; \uparrow du poids des ovaires, inflammation hépatique; altérations de l'estomac et du grêle; \downarrow du poids de la glande thyroïde accompagnée d'atrophie folliculaire; accélération de l'hématopoïèse splénique. Doses $>$ 30 mg/kg : vomissements liés à la dose; \downarrow du taux de globules blancs, présence de marqueurs sériques de toxicité hépatique; hyperplasie des canaux biliaires; dépôts pigmentés dans divers tissus; atrophie du thymus; atrophie en foyer des acini pancréatiques; \downarrow de la spermatogenèse. Doses élevées : \downarrow du poids des testicules, vacuolisation des hépatocytes et de l'épithélium des canaux biliaires; kyste du corps jaune contenant un liquide hémorragique; après récupération, présence de fibrose péribiliaire. DSEO = 3 mg/kg.</p>
39 semaines, administration 2 f.p.j.	Singe	<i>p.o.</i>	15, 30, 80	<p>Résultats à 6 mois : Dose de 80 mg/kg administrée 2 fois par jour : \downarrow du volume des fèces, diarrhée (mâles et femelles), rougeur de la conjonctive/des paupières, pâleur des gencives (mâles). \downarrow de la consommation de nourriture et variation du poids (femelles).</p> <p>Doses \geq 30 mg/kg : \downarrow de la consommation de nourriture, variation du poids (mâles). \downarrow du taux d'albumine.</p>

Type d'étude	Espèce	Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Résultats
				<p>↓ du taux de globules rouges, d'hémoglobine, et de l'hématocrite, ↑ du VGM, du TCMH, de la CGMH.</p> <p>Présence de <i>Plasmodium</i> (malaria).</p> <p>Doses ≥ 15 mg/kg : selles molles. DSEIO : dose sans effet indésirable observé; DSEO : dose sans effet observé; DSET : dose sans effet toxique; TCMH : taux corpusculaire moyen d'hémoglobine; CGMH : concentration globulaire moyenne en hémoglobine; VGM : volume globulaire moyen.</p>

Cancérogénicité : Dans le cadre d'une étude de 2 ans sur le pouvoir cancérogène menée chez le rat, l'administration d'imatinib dans la nourriture à des doses de 15, 30 et 60 mg/kg/jour a entraîné une réduction significative sur le plan statistique de la longévité des mâles recevant la dose de 60 mg/kg/jour et des femelles recevant une dose \geq 30 mg/kg/jour. L'examen histopathologique réalisé chez les rats morts a révélé que la cardiomyopathie (rats des 2 sexes), la néphropathie évolutive chronique (chez les rates) et le papillome de la glande préputiale constituaient les principales causes de mortalité ou d'euthanasie. Les organes touchés par les modifications néoplasiques étaient les reins, la vessie, l'urètre, les glandes préputiale et clitoridienne, l'intestin grêle, les glandes parathyroïdes et surrénales, et la portion non glandulaire de l'estomac. La dose sans effet observable (DSEO) sur les différents organes ciblés présentant les lésions néoplasiques a été établie à 30 mg/kg/jour dans le cas du rein, de la vessie, de l'urètre, de l'intestin grêle, des glandes parathyroïdes, des glandes surrénales et de la portion non glandulaire de l'estomac, et à 15 mg/kg/jour dans le cas des glandes préputiale et clitoridienne.

Les cas de papillomes et de carcinomes des glandes préputiale et clitoridienne chez le rat ont été observés aux doses de 30 et de 60 mg/kg/jour, ce qui représente environ de 0,5 à 4 fois l'exposition quotidienne chez un être humain traité par une dose de 400 mg/jour (selon l'ASC), de 0,3 à 2,4 fois l'exposition quotidienne chez un être humain traité par une dose de 800 mg/jour (selon l'ASC) et de 0,4 à 3,0 fois l'exposition quotidienne chez un enfant traité par une dose de 340 mg/m² (selon l'ASC). Les lésions suivantes n'ont été observées qu'avec la dose de 60 mg/kg/jour : adénome et carcinome rénal, papillome de la vessie et de l'urètre, adénocarcinome de l'intestin grêle, adénome des glandes parathyroïdes, tumeur bénigne ou maligne des glandes médullosurrénales et papillome ou carcinome de la portion non glandulaire de l'estomac.

Des lésions histologiques non néoplasiques, non décelées lors des études précliniques antérieures, ont touché l'appareil cardiovasculaire, le pancréas, les organes endocriniens et les dents. Les changements les plus importants observés ont été l'hypertrophie et la dilatation myocardique qui a entraîné, chez certains animaux, des signes d'insuffisance cardiaque.

Génotoxicité :

Le pouvoir génotoxique de l'imatinib a été évalué au moyen d'un ensemble d'épreuves de mutagénicité.

L'imatinib n'est pas génotoxique pour les bactéries et les cellules qui ont fait l'objet des essais de mutation. Le résultat du test du micronoyau de rat, qui vise la détection d'effets clastogènes et dysgéniques, était également négatif. L'imatinib s'est avéré clastogène (aberrations chromosomiques) lors d'une épreuve de clastogénèse *in vitro* après activation métabolique, mais seulement à des concentrations fortement cytotoxiques.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

D'après les résultats des études sur la toxicité pour la fonction reproductive, l'imatinib est tératogène chez le rat à partir de 30 mg/kg. Il semble que la dose sans effet observé (DSEO) soit de 10 mg/kg. Chez les rats, les doses ≥ 30 mg/kg ont entraîné une toxicité embryonnaire et fœtale et/ou une tératogenèse chez les fœtus vivants (exencéphalie, encéphalocèle, absence ou réduction de la taille de l'os frontal, pariétal et/ou interpariétal; glossocèle liée à la dose). Aucun signe de tératogenèse n'a été observé chez les lapins. Chez les rats ayant reçu la dose de 60 mg/kg, aucun effet sur l'accouplement ou sur le nombre de femelles fécondées n'a été signalé malgré une diminution du poids des testicules et de l'épididyme et une baisse du pourcentage de spermatozoïdes mobiles.

Trois groupes de rates gestantes synchronisées (n = 24/groupe) ont reçu par gavage 5, 15 ou 45 mg/kg/jour de STI571, du 6^e jour de gestation jusqu'au 20^e jour de lactation.

Aucun cas de mortalité n'a été enregistré chez les mères. Un écoulement vaginal rouge a été observé au 14^e ou au 15^e jour de gestation chez les femelles ayant reçu la dose de 45 mg/kg/jour. À cette dose, le nombre de ratons mort-nés a légèrement augmenté, alors que le nombre de ratons viables et de ratons morts dans les quatre premiers jours a diminué. À la même dose, on a observé, chez la génération F1, une baisse du poids moyen, de la naissance au sacrifice, et une légère baisse du nombre de portées remplissant les critères de séparation du prépuce. Aucun effet sur la fertilité de la génération F1 n'a été observé avec la dose de 45 mg/kg/jour, mais le nombre de résorptions a augmenté et le nombre de rejetons viables a diminué. La dose sans effet observé (DSEO), chez les mères comme chez la génération F1, était de 15 mg/kg/jour (un quart de la dose maximale de 800 mg/jour chez l'humain).

Aucun effet sur la fertilité n'a été signalé dans l'étude préclinique sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce, bien que le poids des testicules et de l'épididyme ainsi que le nombre de spermatozoïdes mobiles aient baissé chez les rats ayant reçu des doses élevées. Dans le cadre de l'étude prénatale et postnatale chez le rat, la fertilité de la première génération n'a pas non plus été affectée par le mésylate d'imatinib.

Toxicité juvénile :

Au cours d'une étude sur la toxicologie du développement juvénile menée chez des rats ayant reçu l'imatinib (de 10 à 70 jours après la parturition), des retards de l'ouverture du vagin et de la séparation du prépuce ont été observés à une dose représentant environ de 0,3 à 2 fois l'exposition moyenne chez un enfant traité par la plus forte dose recommandée, qui est de 340 mg/m². Des diminutions transitoires de la taille mesurée du sommet de la tête à la croupe ont été observées (de 17 à 52 jours après la parturition) chez des rats à qui l'on avait administré une dose environ 2 fois plus élevée que la plus forte dose recommandée chez l'enfant, qui est de 340 mg/m². À cette dose, on a noté une diminution de la longueur du tibia et du fémur qui était non réversible chez les rates, mais qui présentait une tendance vers la réversibilité chez les

rats mâles. De plus, on a observé des cas de mortalité chez les jeunes animaux (aux environs de la phase de sevrage) ayant reçu une dose représentant environ 2 fois l'exposition moyenne chez un enfant traité par la plus forte dose recommandée de 340 mg/m². Dans une autre étude, on a observé une soudure prématurée des cartilages de conjugaison chez les rats ayant reçu l'imatinib.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. Gleevec® (Comprimés à 100 mg et à 400 mg), Numéro de contrôle de la présentation : 264052, Monographie de produit, Novartis Pharma Canada inc. (31 août 2022)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr APO-IMATINIB

Comprimés de mésylate d'imatinib

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **APO-IMATINIB** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**APO-IMATINIB**.

Mises en garde et précautions importantes

Ne prenez APO-IMATINIB que sous les soins d'un médecin qui sait comment utiliser les médicaments anticancéreux. Il doit avoir été formé sur la façon de traiter les tumeurs solides ou les cancers du sang.

APO-IMATINIB peut causer des effets secondaires graves :

- **Maladie ou problème cardiaques**, qui rendent votre cœur incapable de pomper assez de sang pour répondre aux besoins du corps, notamment :
 - **Insuffisance ventriculaire gauche**
 - **Insuffisance cardiaque congestive**
 - **Choc cardiogénique**
- **Rétention d'eau** : accumulation d'eau dans le corps
- **Effets secondaires causés par la rétention d'eau**, notamment :
 - **Épanchement pleural** : liquide autour des poumons
 - **Œdème pulmonaire** : liquide dans l'espace d'air des poumons
 - **Épanchement péricardique** : liquide autour du cœur
 - **Ascite** : liquide dans l'abdomen
- **Rhabdomyolyse** : dégradation rapide des muscles, pouvant entraîner une insuffisance rénale soudaine.
- **Saignement grave**
- **Trouble hépatique, jaunisse, toxicité hépatique ou insuffisance hépatique** : Chez certains patients, l'insuffisance hépatique a entraîné la mort.
- **Perforation gastro-intestinale** : Trou dans la paroi de l'estomac, de l'intestin grêle ou du gros intestin. Cette perforation était mortelle chez certains patients.

Pour quoi APO-IMATINIB est-il utilisé?

APO-IMATINIB est utilisé dans plusieurs indications en cas de tumeur solide ou de cancer du sang. APO-IMATINIB peut également être utilisé chez les enfants en cas de cancer du sang.

Si vous n'êtes pas sûr de savoir pourquoi APO-IMATINIB vous a été prescrit, parlez-en à votre médecin.

Comment APO-IMATINIB agit-il?

APO-IMATINIB aide à ralentir ou à arrêter la croissance des cellules cancéreuses dans le corps.

Quels sont les ingrédients d'APO-IMATINIB?

Ingrédient médicinaux : mésylate d'imatinib

Ingrédients non médicinaux : crospovidone, hydroxypropylcellulose, hypromellose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polyéthylène glycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

APO-IMATINIB est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés à 100 mg et à 400 mg

Ne prenez pas APO-IMATINIB si :

- vous êtes allergique à l'imatinib ou à l'un des ingrédients non médicinaux d'APO-IMATINIB;
- vous allaitez. Vous devez cesser l'allaitement avant de prendre APO-IMATINIB et attendre 15 jours après la dernière dose. Le médicament peut passer dans le lait maternel et être nocif pour votre bébé. Consultez votre professionnel de la santé pour connaître la meilleure façon de nourrir votre bébé durant le traitement avec APO-IMATINIB.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-IMATINIB, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- vous avez des problèmes cardiaques;
- vous avez des problèmes de foie;
- vous avez des problèmes de reins;
- vous avez des problèmes d'estomac;
- vous avez des problèmes intestinaux;

- vous avez un problème de saignement;
- vous avez des saignements de l'estomac, de l'intestin grêle ou du gros intestin;
- on vous a retiré la glande thyroïde et vous prenez une hormone thyroïdienne comme la lévothyroxine. Votre thyroïde pourrait être hypoactive pendant le traitement par APO-IMATINIB. Votre médecin doit surveiller de près votre taux sanguin d'hormones thyroïdiennes pendant le traitement;
- vous avez déjà eu ou pensez être atteint d'une infection par le virus de l'hépatite B (une infection virale du foie). Durant le traitement par APO-IMATINIB, le virus de l'hépatite B pourrait se réactiver, ce qui risque d'être mortel dans certains cas. Avant le début du traitement par APO-IMATINIB et durant celui-ci, votre médecin vérifiera si vous présentez les signes de cette infection.

Autres mises en garde à connaître

Syndrome de lyse tumorale :

- Le traitement par APO-IMATINIB peut causer un effet secondaire grave appelé syndrome de lyse tumorale (SLT). Le SLT survient habituellement après le traitement d'un cancer de grande taille ou dont la vitesse de prolifération est élevée. À mesure que les cellules tumorales meurent, elles libèrent leur contenu. Cela entraîne des taux élevés de certaines substances chimiques (potassium, acide urique, phosphore) et des taux faibles de calcium dans le sang. Des taux élevés ou faibles de ces substances chimiques peuvent endommager vos organes et entraîner la mort.
- Certaines personnes présentent un risque initial de SLT. Si votre médecin détermine que c'est votre cas, avant de commencer le traitement par APO-IMATINIB, il pourrait vous administrer des traitements susceptibles de diminuer le risque de SLT.

Ostéonécrose :

- Une ostéonécrose a été rapportée de façon peu fréquente chez des adultes et des enfants traités par mésylate d'imatinib. L'ostéonécrose est la mort des tissus osseux due à un manque d'apport sanguin. Cela entraîne de fines fractures dans l'os et provoque l'affaissement de l'os.
- Cette affection peut toucher différentes parties du corps, mais elle affecte le plus souvent la hanche. D'autres zones peuvent être touchées : la tige du fémur (partie droite de la cuisse), le tibia, le talon, la mâchoire et les doigts. Si vous ressentez une douleur osseuse ou articulaire dans l'une de ces régions, parlez-en immédiatement à votre professionnel de santé.
- Dans les cas graves, votre médecin déterminera si vous devez arrêter de prendre APO-IMATINIB et/ou subir des traitements chirurgicaux.

Femmes :**Grossesse et contraception**

- Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, vous devez discuter de certains risques particuliers avec votre professionnel de la santé.
- APO-IMATINIB peut être nocif pour l'enfant à naître. Votre professionnel de la santé pourrait vous demander de passer un test de grossesse avant que vous preniez APO-IMATINIB.
- Pendant le traitement par APO-IMATINIB, vous devez utiliser une méthode de contraception très efficace. Continuez à utiliser une méthode de contraception pendant 15 jours après la fin du traitement.
- Si vous devenez enceinte ou si vous pensez être enceinte pendant que vous prenez APO-IMATINIB, veuillez en informer votre professionnel de la santé immédiatement.

Hommes :

Si vous essayez d'avoir un enfant, parlez-en à votre professionnel de la santé. Votre professionnel de la santé pourrait vous recommander de ne pas commencer le traitement par APO-IMATINIB pendant que vous essayez de concevoir un enfant. Si vous prenez déjà APO-IMATINIB, votre professionnel de la santé pourrait vous recommander d'interrompre la prise d'APO-IMATINIB avant que vous essayiez d'avoir un enfant.

Fertilité chez les patients de sexe masculin :

Le traitement par APO-IMATINIB peut nuire à votre capacité à avoir des enfants. Consultez votre professionnel de la santé si cela vous préoccupe.

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

APO-IMATINIB peut causer des problèmes de vision, des étourdissements ou de la fatigue. Avant d'effectuer des tâches exigeant une attention particulière, attendez de vous sentir bien de nouveau.

Surveillance et analyses :

Vous consulterez régulièrement votre professionnel de la santé pendant le traitement par APO-IMATINIB pour qu'il puisse surveiller votre état de santé.

Celui-ci :

- vous pèsera régulièrement;
- mesurera la croissance chez les enfants en croissance. Pendant le traitement par APO-IMATINIB, la croissance des enfants peut être plus lente;

- pourrait effectuer des analyses de sang et/ou d'urine afin de vérifier le fonctionnement de vos reins. Ces analyses auront lieu avant le début du traitement par APO-IMATINIB et durant celui-ci;
- vous fera subir des analyses de sang pour vérifier le nombre de vos cellules sanguines. Ces analyses seront effectuées toutes les semaines pendant le premier mois, toutes les deux semaines pendant le deuxième mois et régulièrement par la suite (au besoin).

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec APO-IMATINIB :

- Certains médicaments servant à traiter les infections fongiques, comme le kétoconazole ou l'itraconazole
- Certains médicaments servant à traiter les infections bactériennes, comme l'érythromycine ou la clarithromycine
- Certains médicaments servant à traiter l'épilepsie, comme la carbamazépine, l'oxcarbazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la fosphénytoïne ou la primidone
- Certains médicaments servant à traiter le taux de cholestérol élevé, comme la simvastatine
- Certains médicaments servant à traiter les troubles mentaux, comme la pimozide
- Certains médicaments servant à traiter la tension artérielle élevée ou les troubles cardiaques, comme le métoprolol ou un groupe de médicaments appelé les inhibiteurs calciques
- La rifampicine, un médicament servant à traiter la tuberculose (TB)
- Le millepertuis (*Hypericum perforatum*), un produit à base d'herbes médicinales servant à traiter la dépression et d'autres affections
- La dexaméthasone, un médicament pour traiter l'inflammation
- La cyclosporine, un médicament qui empêche le système immunitaire de rejeter un nouvel organe après une transplantation
- L'acétaminophène, un médicament servant à réduire la douleur ou la fièvre – l'acétaminophène entre également dans la composition de nombreux remèdes contre le rhume et la grippe, donc vérifiez l'étiquette
- La warfarine, un médicament servant à traiter ou à prévenir les caillots de sang
- La lévothyroxine, si on vous a enlevé la thyroïde
- Le jus de pamplemousse. NE buvez PAS de jus de pamplemousse pendant le traitement par APO-IMATINIB

Si vous prenez déjà APO-IMATINIB, informez votre professionnel de la santé de tout nouveau médicament qui vous est prescrit.

Comment prendre APO-IMATINIB :

- Prenez APO-IMATINIB exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a prescrit. Il vous dira exactement combien de comprimés vous devez prendre par jour, et à quelle fréquence.
- Prenez les comprimés par la bouche, avec de la nourriture et un grand verre d'eau.

Vous pouvez prendre APO-IMATINIB de l'une des deux façons suivantes :

1. Avalez vos comprimés d'APO-IMATINIB :
 - a) Entiers avec un grand verre d'eau.
 - b) Si le comprimé de 400 mg est trop gros à avaler entier :
 - Coupez-le en deux.
 - Avalez chaque morceau avec de l'eau, l'un après l'autre.
2. Si vous **ne pouvez pas avaler** un comprimé de 400 mg coupé en deux ou un comprimé de 100 mg :

Mettez le comprimé dans un verre d'eau ou de jus de pomme.

Comprimé de 100 mg : utilisez 50 ml ou un quart de tasse

Comprimé de 400 mg : utilisez 200 ml ou un peu moins d'une tasse

 - Mélangez avec une cuillère pour dissoudre complètement le comprimé.
 - Buvez immédiatement tout le contenu du verre.
 - Rincez le verre avec un peu d'eau ou de jus, et buvez également.
 - Il ne doit rester aucune trace du comprimé dissous dans le verre.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé décidera de la posologie qui vous convient le mieux. La dose varie selon votre âge (adulte ou enfant) et votre état médical.

Si votre dose quotidienne est de :

- **600 mg ou moins** : prendre une fois par jour, environ à la même heure chaque jour.
- **800 mg** : prendre deux fois par jour. Un comprimé de 400 mg le matin et un autre comprimé de 400 mg le soir. Pour réduire la quantité de fer que vous absorbez, **utilisez uniquement** les comprimés de 400 mg pour compléter votre dose.

Votre professionnel de la santé surveillera régulièrement votre état. Il pourra modifier votre dose en fonction de l'efficacité d'APO-IMATINIB.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-IMATINIB, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose OU si vous avez vomi après avoir pris la dernière dose, ne prenez pas la dose oubliée. Prenez la dose suivante au moment prévu.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à APO-IMATINIB?

Les effets secondaires possibles d'APO-IMATINIB ne sont pas tous mentionnés ci-dessous. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- Perte de poids, pas d'appétit, changement du goût, bouche sèche, ulcères dans la bouche
- Brûlures d'estomac, indigestion
- Constipation, gaz, sensation de ballonnement
- Maux de tête, étourdissements
- Difficulté à dormir, somnolence
- Faiblesse, sensation de fatigue
- Saignements de nez
- Sécheresse de la peau, démangeaisons, ou perte de sensibilité au toucher
- Augmentation de la sensibilité au soleil
- Sueurs nocturnes, rougeur dans le visage ou d'autres zones de la peau
- Perte ou amincissement inhabituel des cheveux
- Tension, crampes, douleurs musculaires
- Douleurs osseuses
- Douleurs et gonflement articulaires
- Picotements, douleur ou engourdissement des mains, des pieds, des jambes
- Toux
- Augmentation des larmes dans les yeux, sécheresse des yeux

Si l'un de ces effets vous touche gravement, informez-en votre professionnel de la santé.

APO-IMATINIB peut causer des résultats anormaux aux analyses de sang.

Les enfants qui prennent APO-IMATINIB pourraient subir les effets secondaires suivants plus souvent que les adultes :

- Faibles concentrations sanguines de calcium, de sucre, de phosphates, de protéine albumine et de sodium
- Taux de sucre élevés dans le sang

Votre professionnel de la santé décidera quand effectuer des tests sanguins et interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Rétention d'eau : gain de poids rapide, enflure des mains, des chevilles, des pieds, du visage, des paupières ou du corps tout entier		√	
Diminution du nombre de plaquettes : ecchymoses (bleus), saignement, fatigue et faiblesse		√	
Diminution du nombre de globules blancs : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes pseudogrippaux		√	
Anémie (baisse du nombre de globules rouges) : fatigue, manque d'énergie, faiblesse, essoufflement		√	
Douleur musculosquelettique après l'arrêt du traitement par APO-IMATINIB : douleurs musculaires, douleurs des membres, douleurs articulaires et douleurs osseuses		√	
FRÉQUENT			
Épanchement pleural (liquide autour des poumons) : douleur thoracique. Respiration difficile ou douloureuse; toux			√
Œdème pulmonaire (présence de liquide dans les espaces d'air des poumons) : respiration difficile qui empire en position couchée. Crachats sanglants ou expectorations mousseuses sanguinolentes			√
Épanchement péricardique (liquide			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
autour du cœur) : douleur thoracique soulagée lorsque vous êtes en position assise plutôt qu'en position couchée. Sensation de tête légère ou évanouissement; battements cardiaques irréguliers, rapides ou puissants; respiration difficile ou douloureuse; toux			
Ascite (liquide dans l'abdomen) : sensation de satiété, douleur abdominale, essoufflement			√
Saignements ou enflure dans le cerveau : maux de tête intenses; faiblesse ou incapacité de bouger les bras, les jambes ou le visage; difficulté à parler, syncope ou évanouissement; étourdissements, vision trouble, convulsions (crise)			√
Pneumonie (infection dans les poumons) : essoufflement; respiration difficile et douloureuse, toux, respiration sifflante, ou fièvre			√
Essoufflement	√		
Douleur à la poitrine		√	
Maladie intestinale inflammatoire : nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale, fièvre		√	
Trouble, jaunisse, toxicité ou insuffisance hépatiques : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit			√
Vomissements	√		
Diarrhée	√		
Nausées	√		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Douleur abdominale	√		
Fièvre	√		
Moins d'urine, mictions moins fréquentes		√	
Infection oculaire (conjonctivite) : Démangeaisons et rougeur des yeux avec écoulement et enflure		√	
Enflure autour des yeux ou dans les paupières		√	
PEU FRÉQUENT			
Saignements dans l'estomac ou les intestins : douleurs abdominales graves, vomissement de sang, selles noires ou sanguinolentes, gonflement de l'abdomen; sensation d'étourdissement ou de faiblesse, perte de conscience; essoufflement			√
Perforation gastro-intestinale (un trou dans la paroi de votre estomac ou de vos intestins) : douleurs abdominales intenses, nausées, vomissements, frissons ou fièvre			√
Diminution ou augmentation du taux de potassium dans le sang : battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire, malaise général		√	
Pneumopathie interstitielle (maladie qui cause une inflammation ou la formation de tissu cicatriciel aux poumons) : essoufflement, fatigue, toux sèche			√
Insuffisance respiratoire aiguë : aggravation soudaine de l'essoufflement, couleur bleuâtre sur la peau, les lèvres et les ongles, battements cardiaques irréguliers,			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
sensation de somnolence, perte de conscience			
Faible tension artérielle : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère		√	
Syncope ou évanouissement		√	
Difficulté d'audition		√	
Sang dans l'urine		√	
Dysfonctionnement ventriculaire gauche, insuffisance cardiaque congestive (faiblesse du cœur) : fatigue, chevilles enflées, essoufflement surtout en position couchée			√
Crise cardiaque (le débit sanguin s'arrête dans une partie du cœur) : douleur, pression ou inconfort thoracique soudain, sensation d'évanouissement, essoufflement, battements cardiaques irréguliers possibles			√
Choc cardiogénique (le cœur est incapable de pomper suffisamment de sang vers les organes du corps) : respiration rapide, battements cardiaques rapides, perte de conscience, sueurs, peau pâle, froideur des mains ou des pieds			√
Angine de poitrine (pas assez d'oxygène vers le muscle cardiaque) : douleur ou pression thoracique, survenant habituellement pendant l'exercice ou le stress physique, et soulagée par le repos			√
Syndrome de Raynaud : les doigts et les orteils sont engourdis et froids en		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
réponse à des températures froides ou au stress			
Cellulite (infection sous la peau) : zone rouge, chaude, douloureuse et enflée		√	
Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire : rougeur ou enflure de la paume des mains et de la plante des pieds. Vous pourriez également avoir une sensation de douleur qui picote ou qui brûle		√	
Syndrome de lyse tumorale : nausées, essoufflement, battements cardiaques irréguliers, urine trouble, fatigue, ou douleurs articulaires			√
Ostéonécrose (dégradation et affaissement des tissus osseux) : douleurs dans les os ou les articulations		√	
Panniculite (inflammation du tissu graisseux sous la peau) : bosses rouges douloureuses sur la peau, douleur cutanée, rougeur de la peau		√	
RARE			
Troubles oculaires : sang dans les yeux, difficulté à voir, vision trouble		√	
Fibrose pulmonaire (formation de tissu cicatriciel dans les poumons) : essoufflement, fatigue, toux sèche			√
Crises convulsives		√	
Érythème polymorphe (réaction cutanée allergique) : plaques rouges ou mauves en relief sur la peau, accompagnées peut-être d'une ampoule ou d'une croûte au centre; lèvres possiblement enflées; légères			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
démangeaisons ou sensation de brûlure			
Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (réaction cutanée grave) : éruption cutanée, rougeur de la peau, plaques rouges ou mauves sur la peau accompagnées peut-être d'une ampoule ou d'une croûte au centre, éruption cutanée remplie de pus, desquamation, ampoules sur les lèvres, les yeux, la peau ou dans la bouche, démangeaisons, brûlure, symptômes pseudogrippaux, fièvre			√
Dégradation des globules rouges : peau pâle, sensation de fatigue ou d'essoufflement, urine foncée		√	
Pemphigus : cloques sur la peau ou les muqueuses		√	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Réactions allergiques : démangeaisons, éruption cutanée, urticaire, enflure des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			√
Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes généraux (réaction grave à un médicament. Votre peau et un ou plusieurs organes de votre corps sont touchés. Vous pouvez présenter seulement certains des effets secondaires énumérés ici) : fièvre, éruption cutanée grave, enflure des glandes lymphatiques, symptômes pseudogrippaux, jaunissement de la peau ou des yeux, essoufflement,			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
toux sèche, douleur ou inconfort thoraciques, sensation de soif, évacuation d'urine moins fréquente, diminution de la production d'urine			
Rhabdomyolyse (dégradation rapide des muscles) : douleur, sensibilité ou faiblesse musculaires inexplicables; urine brun foncé		√	
Caillot sanguin dans un vaisseau sanguin : enflure, rougeur et douleur dans une partie du corps		√	
Trouble gynécologique (problème dans le système reproducteur de la femme) : douleurs abdominales basses ou sang inattendu provenant du vagin, ou les deux		√	
Insuffisance rénale chronique (diminution de la fonction rénale)		√	
Réactivation du virus de l'hépatite B (une infection virale active du foie) : fièvre, éruption cutanée, douleur articulaire et inflammation, de même que fatigue, perte d'appétit, nausées, jaunisse (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux), douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, selles pâles et urines foncées		√	
Pseudoporphyrie (cloques douloureuses sur la peau exposée au soleil; éruption cutanée de type coup de soleil)		√	
Microangiopathies thrombotiques (problèmes liés aux caillots sanguins dans les petits vaisseaux sanguins) : saignements,			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
ecchymoses, faiblesse, confusion, fièvre, nausées, vomissements et diarrhée et insuffisance rénale aiguë			

Ce ne sont pas tous les effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez l'APO-IMATINIB. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.
- Conservez APO-IMATINIB à la température ambiante, entre 15 °C et 30 °C.
- Conservez les comprimés d'APO-IMATINIB dans l'emballage d'origine.
- N'utilisez pas APO-IMATINIB après la date de péremption indiquée sur l'emballage.
- N'utilisez pas un emballage d'APO-IMATINIB qui est endommagé ou qui montre des signes d'altération.

Pour en savoir davantage au sujet d'APO-IMATINIB :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient.

Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été rédigé par Apotex Inc., Toronto (Ontario), M9L 1T9.

Dernière révision : 18 avril 2023